



Université  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

**Délivré par :**

Université Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

**Discipline ou spécialité :**

Pharmacologie

---

**Présentée et soutenue par :**  
**Émilie JOUANJUS**

le mercredi 25 septembre 2013

**Titre :**

Identification des complications graves associées à l'usage de  
substances psychoactives

---

**Ecole doctorale :**

Biologie, Santé, Biotechnologies (BSB)

**Unité de recherche :**

INSERM UMR 1027 : Pharmacoépidémiologie (Équipe 6)

**Directeur de Thèse :**

Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

**Rapporteurs :**

Monsieur le Professeur Bertrand DIQUET, Angers  
Monsieur le Docteur Patrick MAISON, Paris

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Maurice DEMATTÉIS, Grenoble  
Monsieur le Professeur Atul PATHAK, Toulouse  
Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Toulouse



## **Remerciements**

### **Monsieur le Professeur Bertrand Diquet**

Je vous remercie très sincèrement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de relire et d'évaluer mon travail de thèse, et vous suis profondément reconnaissante d'avoir fait le déplacement depuis Angers pour participer à ce jury. Nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'en discuter, j'espère que ce travail sera à la hauteur de vos attentes.

### **Monsieur le Docteur Patrick Maison**

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude et mes remerciements respectueux pour avoir accepté d'évaluer ma thèse en tant que rapporteur, et d'y être parvenu en temps et en heure malgré les imprévus et des circonstances défavorables.

### **Monsieur le Professeur Maurice Demattéis**

Je suis très honorée que vous ayez accepté d'assister à la soutenance de ma thèse. Dès le début, vous avez montré beaucoup d'enthousiasme à l'égard de ce travail, je vous en remercie très sincèrement.

### **Monsieur le Professeur Atul Pathak**

Je vous remercie vivement de me faire l'honneur d'assister à mon jury de thèse. Je suis impatiente de connaître votre avis, je ne doute pas que votre éclairage enrichira le manuscrit et me sera bénéfique pour mes projets à venir.

### **Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc**

Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein du service de Pharmacologie, et pour la confiance renouvelée que vous m'avez témoignée. Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger à mon jury de thèse.

### **Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre**

Chère Maryse, tout d'abord, je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre équipe et de m'avoir fait confiance. J'espère avoir été à la hauteur de cette confiance autant que du projet que vous m'avez confié. J'admire la façon dont m'avez encadrée pendant cette thèse, en me

dirigeant tout en préservant mon autonomie. J'ai évidemment beaucoup appris à vos côtés. Sur un plan plus personnel, je vous remercie d'avoir été présente, de m'avoir soutenue et d'avoir su trouver les mots dans les moments difficiles. Pour tout cela, je vous adresse mes remerciements respectueux et ma profonde reconnaissance.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur le Professeur Dominique Lauque pour m'avoir permis d'accéder aux dossiers médicaux des services des urgences du CHU. Je remercie également tous les experts avec lesquels j'ai eu l'honneur de travailler dans le cadre de cette thèse : Marie Tubérie, Florence Leymarie, Laurent Molinier, Sylvie Saivin, Meyer Elbaz, Paul-Louis Vervueren, Joëlle Micallef et l'ensemble des collaborateurs du réseau des CEIP-Addictovigilance français. Sans vous, évidemment, ce travail n'aurait pu exister.

Je salue tous mes collègues du service de Pharmacologie Médicale et Clinique, mes collègues du service de Pharmacologie de la Faculté de Pharmacie, et mes anciens collègues de l'unité des Essais Cliniques CHU-promoteur. Je ne peux pas citer tout le monde mais vous avez tous, d'une façon ou d'autre, partagé et suivi les avancées de cette thèse. Vous m'avez aidée, que ce soit par un conseil, un mot d'encouragement, ou tout simplement des discussions pour me changer les idées, et je vous en remercie.

Je remercie aussi tout particulièrement Anne Roussin, peut-être pas directement pour la thèse, mais pour tout le reste. Fabien Despas, merci infiniment pour tes conseils, tes relectures, tes critiques, et, cerise sur le gâteau, ton expertise pour tout ce qui touche à la puériculture. Gaëlle Barencourt, ne change rien, tu es magique ! Merci pour ta joie de vivre et ton sourire. Je n'oublie pas bien sûr Laure Pourcel, toujours souriante et disponible pour un petit conseil ou une proc SAS sur post-it, et Olivia Cazou, pour tes conseils avisés, ton expérience et ton écoute. Céline Caillet, je te remercie pour ta gentillesse et ta bonne humeur (reviens-nous vite pour siffloter et chanter), Julie Dupouy, pour ta vivacité (et tes racines béarnaises, que je partage à une Cathédrale près), JP Fournier, on a eu des parcours bien similaires cette année entre les bébés et les thèses... de quoi alimenter discussions et débats (arrête les bonbons), Vincent Bounes : on y a mis le temps, mais finalement, on l'a fait ! Et puis, il y a les « M1 » qui m'ont aidée, et les « nouveaux » (« M2 », « Captor »), rencontrés pendant la dernière ligne droite.

Enfin, j'adresse un grand merci :

À Céline, Géraldine, Camille, Sabrina, Coralie, Maëlle, Arnaud, Paul, Eglantine et tous les autres : vous m'avez supportée, et parfois, j'imagine, sans trop comprendre ce que je faisais... Pardon d'avoir été moins présente et merci d'être toujours là. À Robert et Marie-Lou, pour votre soutien et l'intérêt que vous portez à ce que je fais. À vous aussi, je dois une partie de ce que je suis. À ma sœur Camille, mon double en (presque) plus petit et en bien plus beau. À mes grands-parents : Mamie, merci pour tout, et encore plus pour m'avoir accueillie et chouchoutée pendant que je rédigeais. Une partie de Puycelsi est dans cette thèse. À mes parents : Vous m'avez toujours soutenue, portée, supportée. Vous m'avez permis de faire ce que je voulais et m'avez donné les moyens de le faire. À mon tour, j'espère réussir aussi bien avec Antoine. À Johannes : Merci pour ton bon sens à toute épreuve, pour ton esprit vif et éclairé, pour ton énergie. Par-dessus tout, merci pour ton amour et pour Antoine. À Antoine : à ta façon, tu as aussi participé à ce travail... Je t'expliquerai plus tard.



*Je ne pouvais pas commencer cette thèse sans remercier la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (MILDT) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), qui, par leur financement, m'ont offert la possibilité de réaliser ces travaux.*



## Table des matières

<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>11</b>
<b>RESUME DES TRAVAUX</b> .....	<b>13</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
1. Usage de substances psychoactives et risques sanitaires .....	21
2. Les données relatives aux complications associées à l'usage de substances psychoactives sont lacunaires .....	22
3. Problématique .....	23
<b>CHAPITRE I : ÉTAT DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>25</b>
<b>AXE 1. APPROCHES METHODOLOGIQUES POUR L'IDENTIFICATION DES CONSEQUENCES GRAVES DE L'USAGE DE SUBSTANCES A POTENTIEL D'ABUS ET DE DEPENDANCE</b> .....	<b>27</b>
<b>I. DE L'USAGE SIMPLE A L'ADDICTION</b> .....	<b>27</b>
<b>A) Définitions, cadre légal et terminologies</b> .....	<b>27</b>
1. Usages selon la fréquence d'exposition .....	27
2. Usage simple .....	27
3. Usage nocif, abus, dépendance et addiction .....	28
3.1. <i>Les systèmes de classification des maladies définissent les différents types         d'usages</i> .....	28
3.2. <i>L'abus</i> .....	29
3.3. <i>Pharmacodépendance et addiction</i> .....	30
3.3.1 Définition .....	30
3.3.2 Dépendance psychique .....	31
3.3.3 Dépendance physique .....	32
3.4. <i>« Gravité » des conséquences de l'usage de substances psychoactives</i> .....	34
3.5. <i>Terminologie</i> .....	34
<b>B) Données épidémiologiques</b> .....	<b>35</b>
1. Dans le monde .....	35
2. Données européennes .....	35
3. Données nationales : En France .....	36
<b>II. SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE ET EVALUATION DE L'ABUS ET DES PHARMACODEPENDANCES : QUELS SONT LES OUTILS DISPONIBLES ?</b>	<b>38</b>

<b>A)</b>	<b>Systèmes d'évaluation de l'abus et des pharmacodépendances.....</b>	<b>38</b>
1.	Dispositifs existants.....	38
2.	Le Système français d'évaluation de l'abus et des pharmacodépendances.....	39
2.1.	<i>Les outils des CEIP-Addictovigilance</i> .....	40
2.1.1	Notifications spontanées.....	40
2.1.2	Les autres outils .....	41
2.2.	<i>Sources de données externes</i> .....	42
2.2.1	Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI) .....	42
2.2.2	L'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) .....	43
<b>B)</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>44</b>
	<b>AXE 2. PHYSIOLOGIE DU SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET PHARMACOLOGIE DU CANNABIS .....</b>	<b>45</b>
<b>A)</b>	<b>Physiologie du système cannabinoïde.....</b>	<b>45</b>
1.	Le système endocannabinoïde.....	45
1.1.	<i>Dérivés endocannabinoïdes</i> .....	45
1.2.	<i>Récepteurs cannabinoïdes</i> .....	48
1.2.1	Structure.....	48
1.2.2	Localisation .....	49
2.	Voies de signalisation.....	51
2.1.	<i>Voie de l'adénylate cyclase</i> .....	51
2.2.	<i>Voie des canaux ioniques</i> .....	52
2.2.1	Canaux potassiques.....	52
2.2.2	Canaux calciques .....	52
2.2.3	Voie des MAP kinases.....	53
2.3.	<i>Régulation de la NO synthase</i> .....	54
2.4.	<i>Autres voies de signalisation</i> .....	54
<b>B)</b>	<b>Physiopathologie du système cannabinoïde et pharmacologie du cannabis .....</b>	<b>56</b>
1.	Le cannabis et dérivés cannabinoïdes exogènes.....	56
2.	Aspects pharmacocinétiques de l'utilisation du cannabis .....	57
2.1.	<i>Absorption</i> .....	57
2.2.	<i>Distribution</i> .....	58
2.3.	<i>Métabolisme</i> .....	59
2.4.	<i>Élimination</i> .....	60
2.5.	<i>Interactions d'ordre pharmacocinétique</i> .....	60
3.	Les effets pharmacologiques du cannabis .....	60
3.1.	<i>Complications neuropsychiques, cognitives, psychiatriques</i> .....	61
3.1.1	Intoxication aiguë .....	61

3.1.2	Dépendance et syndrome de sevrage.....	61
3.1.3	Complications neuropsychiatriques.....	62
3.2.	<i>Effets somatiques</i> .....	62
3.2.1	Intoxication aiguë, intoxication chronique .....	62
3.2.2	Troubles respiratoires .....	63
3.2.3	Troubles cardiovasculaires .....	65
3.2.4	Autres conséquences.....	67
<b>C)</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>69</b>
 <b>CHAPITRE II : TRAVAUX DE THESE</b> .....		<b>71</b>
 <b>PARTIE 1. IDENTIFICATION DES CONSEQUENCES GRAVES DE L'USAGE DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES A PARTIR DE DIFFERENTES SOURCES DE DONNEES</b> .....		<b>73</b>
<b>Application de la méthode de capture-recapture</b> .....		<b>75</b>
1.	Questions posées .....	75
2.	Présentation du travail .....	75
2.1.	<i>Objectifs</i> .....	75
2.2.	<i>Méthodes</i> .....	76
2.2.1	Principe de la méthode de capture-recapture.....	76
2.2.2	Conditions d'application.....	77
2.2.3	Analyse de capture-recapture à trois sources .....	78
2.2.4	Application .....	81
2.2.5	Identification des substances psychoactives : Lesquelles ? Comment ? .....	82
2.2.6	Aspects éthiques et réglementaires.....	84
2.3.	<i>Résultats</i> .....	84
2.4.	<i>Conclusions</i> .....	85
3.	Publication.....	85
4.	Discussion, implications et actions menées .....	97
5.	Perspectives .....	98
 <b>PARTIE 2. IDENTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES DE L'USAGE DU CANNABIS</b> .....		<b>101</b>
<b>A)</b>	<b>Utilisation de la base de données hospitalière (PMSI)</b> .....	<b>103</b>
1.	Questions posées .....	103
2.	Présentation du travail .....	103
2.1.	<i>Objectifs</i> .....	103
2.2.	<i>Méthodes</i> .....	104
2.3.	<i>Résultats</i> .....	104

2.4. Conclusions.....	105
3. Publication.....	105
4. Discussion, implications et actions menées .....	115
4.1. Comment utiliser les données du PMSI ? .....	115
4.2. Conséquences graves de l'usage du cannabis .....	117
<b>B) Utilisation du système français de surveillance de la pharmacodépendance : les Notifications Spontanées pour l'identification des complications cardiovasculaires du cannabis.....</b>	<b>119</b>
1. Questions posées .....	119
2. Introduction .....	119
3. Méthodes .....	120
4. Résultats .....	121
4.1. Caractéristiques des sujets .....	123
4.2. Caractéristiques des complications .....	124
4.3. Magnitude des complications cardiovasculaires chez les usagers de cannabis..	124
5. Discussion .....	125
6. Conclusions, implications et actions menées .....	128
<b>CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>129</b>
1. Synthèse.....	131
2. Perspectives .....	133
2.1. Travaux complémentaires.....	133
2.1.1 Algorithme.....	133
2.1.2 Exploration des données du PMSI.....	134
2.2. Collaboration en cours .....	134
2.3. Collaborations envisagées.....	135
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>137</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>155</b>





## Table des illustrations

### *Figures*

Figure 1. Evolution de la prévalence annuelle de l'usage de substances illicites parmi la population mondiale âgée de 15 à 64 ans (United Nations Office on Drugs and Crime.....	35
Figure 2. Structure chimique des principaux dérivés phytocannabinoïdes, synthétiques et endocannabinoïdes .....	46
Figure 3. Métabolisme de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol. ....	47
Figure 4. Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1 et de type 2.....	47
Figure 5. Distribution des récepteurs cannabinoïdes.....	48
Figure 6. Neurotransmissions GABAergique, glutamatergique et dopaminergique modulées par les dérivés endocannabinoïdes dans le ganglion basal.....	50
Figure 7. Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1. ....	51
Figure 8. Distribution du THC en fonction du temps dans différents compartiments de l'organisme après une administration unique, d'après. ....	58
Figure 9. Principe de la méthode capture-recapture à trois sources (A, B, C). ....	78

### *Tableaux*

Tableau 1. Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans .....	37
Tableau 2. Tableau de contingence pour l'analyse de capture-recapture à trois sources de données ...	79
Tableau 3. Formules de Bishop pour l'estimation de $x_{222}$ et le calcul de N et sa variance selon le nombre d'interactions entre les sources, dans l'analyse de capture-recapture à trois sources .....	80
Tableau 4. Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives ....	83
Tableau 5. Notifications spontanées (NotS) de complications cardiovasculaires en lien avec la prise de cannabis (2006-2010).....	122
Tableau 6. Caractéristiques des notifications spontanées de complications associées au cannabis (2006-2010).....	122
Tableau 7. Estimation du nombre « réel » de complications cardiovasculaires et de l'incidence correspondante chez les usagers de cannabis. ....	124

## ***Cadres***

Cadre 1. Critères de l'abus d'une substance.....	30
Cadre 2. Critères de dépendance à une substance .....	33

## ***Annexes***

Annexe 1. Article R5121-152 du Code de la Santé Publique relatif aux dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5) .....	157
Annexe 2. Articles R5132-97 et R5132-98 du Code de la Santé Publique relatifs aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la Pharmacodépendance. ....	159
Annexe 3. Articles R5132-99, R5132-112 et R5132-113 du Code de la Santé Publique relatifs aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance .....	160
Annexe 4. Articles R5132-114 et R5132-115 du Code de la Santé Publique.....	162
Annexe 5. Article L3421-1 du Code de la Santé Publique Modifié par Loi n°2007-297 du 5 mars 2007 - art. 48 relatif aux peines applicables.....	162
Annexe 6. Articles L6113-7 et L6113-8 du Code de la Santé Publique relatifs à l'évaluation, l'accréditation et l'analyse de l'activité des établissements .....	163
Annexe 7. Publication n°3 (manuscrit en révision).....	165
Annexe 8. Notifications spontanées incluses dans le travail collaboratif du réseau des CEIP-A sur les complications cardiovasculaires potentielles du cannabis (publication n°3) .....	181

## Liste des abréviations

APA : American psychiatric association

CEIP-A : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance –  
Addictovigilance

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIM-10 : Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (10<sup>ème</sup>  
édition)

CSP : Code la santé publique

DAWN : Drug abuse warning network

DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

EMCDDA : European monitoring centre for drugs and drug addiction

INCB: International Narcotics Control Board

NotS : Notifications Spontanées

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OICS : Organe international de contrôle des stupéfiants

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPEMA : Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage  
médicamenteux

OSIAP : Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RCB : Récepteur cannabinoïde

SAMHSA : Substance abuse and mental health services administration

SCA : Syndrome coronarien aigu

THC :  $\Delta$ 9-tétra-hydrocannabinol

TRPV1 : Transient receptor potential ion channel vallinoids channels

UNODC : United nations office on drugs and crime

WHO : World health organisation



## Avant-Propos

*Initialement, ce projet de thèse est parti d'un constat d'insuffisance. Devant le nombre croissant d'études menées à partir des bases de données hospitalières dans le domaine de l'épidémiologie, il nous a en effet paru fondamental d'évaluer scientifiquement l'intérêt, la puissance et les limites de cette approche, alors déjà relativement largement exploitée, mais sans « guide » méthodologique, et surtout assez peu dans le domaine de la sécurité d'emploi des médicaments ou dans le domaine de l'addiction. La nécessité d'évaluer cette méthodologie et de proposer des clés pour une utilisation efficace et pertinente était évidente mais n'avait jamais été menée, du moins dans le champ de la pharmacodépendance.*

*Nos deux premières publications sont le résultat de cette évaluation de l'utilisation du PMSI dans un objectif pharmacoépidémiologique (Jouanjus 2011, 2012). À cette fin, nous avons choisi dans une approche de faisabilité de restreindre notre évaluation à l'étude des complications en lien avec l'utilisation d'une substance psychoactive. Notre choix s'est porté sur le cannabis, la substance psychoactive illicite la plus utilisée dans le monde (qui nous confèrerait donc une matière de travail plus conséquente), et qui en outre est souvent assimilée à une image d'innocuité pour les usagers. Ces risques existent cependant, mais bien que connus ou du moins suspectés, ils sont finalement relativement peu décrits et peu voire pas quantifiés.*

*Enfin, ce travail systématique a été marqué par l'observation de complications cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux, survenant chez des patients jeunes, principalement des hommes, qui n'avaient apparemment pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire qu'une consommation importante de cannabis. C'est pourquoi nous avons développé de façon spécifique la question des complications cardiovasculaires du cannabis.*

*Pour ces raisons, les travaux de la thèse sont présentés d'une part sur la méthode permettant d'estimer de façon globale les effets liés à l'abus de substances conduisant à une hospitalisation, puis dans un second temps les complications liées aux cannabinoïdes.*



## Résumé des travaux

Le système d'addictovigilance français permet d'appréhender la dangerosité de l'utilisation de substances psychoactives en estimant le risque de complications médicales. Il est, à notre connaissance, sans équivalent en Europe. Cependant, en raison d'une sous-notification, la question de la pertinence de l'utilisation des informations recueillies par ce système, par définition lacunaires, peut être posée. Parce que ces complications « graves » conduisent au décès ou à l'hospitalisation (Articles R5132-97 et 98), il est possible d'utiliser les données de la base de données hospitalière française pour les identifier. Il s'agit du Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI), commun à tous les établissements de santé publics ou privés de France métropolitaine. L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer la pertinence de l'utilisation des sources de données hospitalières dans le domaine de la pharmacodépendance.

En appliquant la méthode de capture-recapture à trois sources de données (le PMSI, les Notifications Spontanées, et la base d'analyses toxicologiques hospitalière), nous avons pu quantifier la fréquence des complications associées aux substances à potentiel d'abus dans la zone géographique couverte par le CHU de Toulouse, produit par produit (Jouanjus 2012). Nous avons également estimé l'exhaustivité des sources de données étudiées, ce qui nous a permis d'évaluer l'apport du PMSI et la pertinence de l'utilisation de ses données dans les études épidémiologiques, ainsi que d'estimer le taux de notification, ce qui n'avait jamais été fait auparavant dans le domaine de l'addictovigilance.

Par ailleurs, à partir des données PMSI relatives aux hospitalisations en lien avec le cannabis survenues entre 2004 et 2007, nous avons évalué la qualité de cette base de données hospitalière dans le domaine de l'abus, et estimé la fréquence des complications liées à l'usage de cette substance enregistrées au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse puis dans la région Midi-Pyrénées (Jouanjus 2011). Il s'agit du premier travail systématique mené à partir des données du PMSI dans le champ de l'addictovigilance. Il a permis de mettre en évidence un nombre relativement élevé de complications cardiovasculaires du cannabis chez des patients jeunes, une population habituellement peu concernée.

Ces résultats nous ont amenés à caractériser spécifiquement les complications cardiovasculaires du cannabis. À partir des données du système français de surveillance de la Pharmacodépendance (Notifications Spontanées) dans le cadre d'une étude menée à l'échelle

nationale et dont les résultats confirment nos précédentes observations. Les complications identifiées étaient principalement cardiaques (syndromes coronariens aigus), mais concernaient également les artères cérébrales (vasospasme) et des membres (artériopathies cannabiques « Buerger-like »). Ces données viennent compléter un travail en cours dans le service de Cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, dont les résultats semblent montrer que les syndromes coronariens aigus survenus chez le sujet jeune (âgé de moins de 50 ans) sont de type non ST+ chez les consommateurs récents de cannabis, or il s'agit d'une forme moins communément observée chez les jeunes et de moins bon pronostic.

Au total, ce travail de thèse a permis de caractériser qualitativement et quantitativement les complications associées à l'usage de substances psychoactives. Ce faisant, il a permis d'évaluer la pertinence de différentes sources de données possibles pour l'identification des conséquences graves de l'abus de substances psychoactives, et de définir les critères méthodologiques qui permettent de les exploiter au mieux.

## Abstract

The French Addictovigilance system is unique in Europe. However, it is not meant to reliably and exhaustively comprehend the dangerousness of drugs with potential of abuse. Notably, the under-reporting of serious abuse and dependence cases raises the issue of the relevance of using these data to assess the medical complication risk associated with psychoactive drug use. Another possible approach could be the use of administrative computerized hospital databases available in France, because “serious” complications are, amongst others, those “requiring inpatient hospitalization or prolonging existing hospitalization” (Articles R5132-97 et 98). We evaluated the quality of French administrative hospital database PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) in the field of drug abuse through the analysis of data recorded in Toulouse University Hospital. This thesis aimed to assess the relevance of using hospital databases in Addictovigilance.

Three-source-capture-recapture analysis provided first quantification of the frequency of complications associated with each drug with potential of abuse in the area covered by Toulouse University Hospital (Jouanjus 2012). With this study, we assessed the exhaustiveness of the data sources analyzed (Spontaneous reports of Addictovigilance cases, PMSI and toxicological analyses) and thus PMSI relative contribution and its relevance in pharmacoepidemiological studies. Besides, we provide the first estimates of notification rate in the field of Addictovigilance. We completed this evaluation with the systematic review of cannabis-related hospitalizations which occurred between 2004 and 2007 in Toulouse University Hospital identified from PMSI, and characterized them (Jouanjus 2011). This has been the first systematic review such using hospital database to identify complications relating to drug with potential of abuse.

Both studies revealed a relatively high prevalence of cardiovascular complications, and these findings led us to specifically characterize cannabis-related cardiovascular complications at the national level by using the data collected by the French Addictovigilance System (i.e. Spontaneous Reports). Results corroborated our previous findings. The complications identified mainly consisted of acute coronary syndromes but also cerebral artery vasospasm and arteriopathies (including “Buerger-like” disease). These data complete another study currently in progress in the cardiology ward of Toulouse University Hospital, the results of which seem to show that among young patients (aged less than 50 years old) with acute

coronary syndromes, those who are recent cannabis users present significantly more ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI) than non-users. Yet, it is less common in the Young, and of worse prognosis.

To conclude, this thesis enabled to qualitatively and quantitatively characterize psychoactive-drug-related-complications, particularly cannabis. Doing so, we assessed the relevance of the data sources which can possibly be explored to identify serious complications related to psychoactive drug use (including PMSI), and defined methodological criteria in order to make the best use of them.





# **INTRODUCTION**



## Introduction

### 1. Usage de substances psychoactives et risques sanitaires

L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) estime qu'il existe entre 150 et 300 millions d'usagers de substances illicites dans le monde (UNODC 2012). Les données de la littérature montrent bien que l'usage de drogues illicites et autres substances psychoactives n'est pas sans risque : elles altèrent les structures et fonctions cérébrales (Nichols 2004, Asensio 2010, Garland 2012, OEDT 2012, Smith 2012), affectant l'humeur (Schlauch 2013), la perception (Leweke 2000, McCann 2011, O'Daly 2012) et la conscience (Koethe 2006). Ces modifications ont des répercussions psychologiques et psychosociales et peuvent engendrer notamment violences et problèmes judiciaires (Loftis 2013). Au total, l'OMS (WHO 2010) estime que l'usage de substances psychoactives et la dépendance est responsable de 5,4% du fardeau annuel des maladies dans le monde. En Europe, la prévalence de la dépendance aux drogues et à l'alcool est estimée à plus de 4% (Wittchen 2011), cette valeur étant probablement sous-estimée (Effertz 2013). Les troubles affectant le cerveau et plus particulièrement les troubles mentaux représentent 26,6% du fardeau des maladies en Europe, soit largement plus que dans le reste du monde. Il s'agit principalement de troubles liés à l'alcool et/ou au tabac, de dépressions, de démences, et d'accidents vasculaires cérébraux (Wittchen 2011, Effertz 2013). Ces estimations se restreignent aux complications neuropsychiatriques et ne permettent pas de tenir compte des complications affectant les autres systèmes : en effet, les complications neuropsychiatriques ne sont pas les seuls risques induits par l'usage de substances psychoactives car au-delà de la sphère cérébrale, d'autres systèmes et organes peuvent être affectés. Par exemple, il existe une majoration du risque de cancers lors de la consommation d'alcool ou de tabac. Le tabagisme est par ailleurs un facteur de risque cardiovasculaire majeur (Hobbs 2010), mais non exclusif car les complications cardiovasculaires de la cocaïne, des amphétamines et du cannabis sont décrites (Westover 2007, Milroy 2011).

Comparativement à l'alcool ou au tabac, l'impact des conséquences de l'usage et de la dépendance aux autres substances psychoactives est moindre, notamment en raison de prévalences d'utilisation plus faibles. D'après les données de la littérature, l'usage de ces substances peut entraîner des complications graves, ce qui justifie la nécessité d'un suivi attentif, qui ne peut être rendu possible que par l'application de méthodologies spécifiquement adaptées. C'est ce qu'établit la Convention des Nations Unies de 1971 sur les substances

psychotropes, dans laquelle les Etats et Nations signataires se sont engagés à prendre « toutes les mesures susceptibles de prévenir l'abus des substances psychotropes », et à améliorer la formation des professionnels de santé pour « assurer la prise en charge des personnes qui abusent de substances psychotropes », ainsi que l'information du grand public (Nations Unies 1971).

## **2. Les données relatives aux complications associées à l'usage de substances psychoactives sont lacunaires**

Cependant, les données relatives aux complications de l'usage de substances psychoactives restent encore aujourd'hui difficiles d'accès (Rey 2010, Mewton 2011, Weekes 2011, Surugiu 2012). Les stratégies mises en place par les Etats divergent par certains aspects, mais concourent aux mêmes objectifs. En France, le système d'Addictovigilance repose sur la notification obligatoire et spontanée par les professionnels de santé des cas d'abus et de pharmacodépendances graves. En raison d'une sous-notification, la question de la pertinence de l'utilisation des informations recueillies par ce système, par définition lacunaires, peut être posée (Baumevieuille 2001, McMillan 2009). L'importance de cette sous-notification n'a, à notre connaissance, jamais été quantifiée dans le domaine de la pharmacodépendance. La perspective de contourner la sous-notification par l'exploration de données hospitalières est attrayante, mais même si plusieurs études ont été menées dans ce cadre (Lott 2004, Lugardon 2006, Montastruc 2008, Vaissade 2009, García-Gil 2011, Meuleners 2011), la pertinence de leur utilisation n'a pas été évaluée dans le cadre de l'identification des cas d'abus et de pharmacodépendances graves aux substances psychoactives. Or, les données d'hospitalisations devraient permettre d'accéder aux complications associées à l'usage, à l'abus et/ou à la pharmacodépendance graves de substances psychoactives. En France, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) est une base de données hospitalière administrative regroupant les informations relatives aux hospitalisations survenues dans tous les établissements de santé publics ou privés (CSP 2011). L'exploration de ses données pourrait permettre d'améliorer le recueil des cas liés à l'abus ou à la pharmacodépendance de substances à potentiel d'abus. Néanmoins, l'intérêt de son utilisation n'a jamais été démontré dans une optique d'identification et d'analyse des conséquences graves de l'abus et de la pharmacodépendance aux substances psychoactives.

### 3. Problématique

Notre travail s'inscrit dans ce contexte de la recherche d'une méthode de systématisation de l'identification des cas d'abus et de pharmacodépendance graves de substances psychoactives, et plus particulièrement de cannabis, la substance illicite la plus consommée dans le monde, en Europe et en France (Beck 2011, UNODC 2012).

À travers cette thèse, nous essaierons de répondre aux objectifs suivants :

- 1) Evaluer la pertinence de l'utilisation du PMSI dans le cadre de l'identification des cas d'abus et de pharmacodépendances graves aux substances psychoactives. Afin de répondre à cet objectif, nous aborderons les questions suivantes à partir des résultats de deux études que nous avons menées à partir des données du PMSI :
  - Peut-on améliorer l'exhaustivité des recueils en exploitant les sources d'information hospitalière ? (publication n°1)
  - Les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), base de données administrative de l'hôpital, peuvent-elles être utilisées pour identifier les abus et/ou pharmacodépendances « graves » dans le champ de l'évaluation de la pharmacodépendance ? (publication n°2)
  - Quelle est la fréquence réelle des abus et/ou pharmacodépendances graves dans la région Midi-Pyrénées? (publication n°1)
- 2) Caractériser les complications « graves » associées à l'usage de substances psychoactives, et plus particulièrement de cannabis dans la zone géographique couverte par le Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse et estimer leur fréquence
  - Quels sont les motifs d'hospitalisation associés à l'usage du cannabis ? (publication n°2)
  - Quelles sont les complications cardiovasculaires observées chez des consommateurs de cannabis ? Analyse des données recueillies par le système français de Notification Spontanée (NotS). (publication n°3)

De façon transversale, les travaux que nous présentons dans ce manuscrit permettront également d'aborder les questions suivantes :

- Quel est l'intérêt de la notification spontanée des cas d'abus et/ou de pharmacodépendances graves aux substances psychoactives par les professionnels de santé, sur laquelle repose le système français d'Addictovigilance (système NotS) ? (publication n°3)
  
- Quel est le taux de notification des cas d'abus et/ou de pharmacodépendances « graves » en France ? (publication n°1)

Pour y répondre, nous avons articulé ce travail en deux parties. Nous présenterons d'abord l'état des connaissances avec un premier axe centré sur les approches méthodologiques pour l'identification des conséquences graves de l'usage de substances, en définissant les notions d'usage, d'abus et de dépendance dans une démarche épidémiologique comprenant des données de morbi-mortalité et les méthodes d'identification des complications de l'usage de substances psychoactives à partir des outils disponibles. Un second axe sera consacré spécifiquement à la problématique des complications potentiellement associées à l'usage du cannabis, dont les aspects physiologiques et mécanismes pharmacologiques seront présentés. Dans une seconde partie, nous détaillerons et commenterons les résultats de nos différents travaux comprenant notamment une étude menée à partir du croisement de plusieurs sources de données, y compris hospitalières (publication n°1). Nous poursuivrons notre analyse des forces et limites de ces méthodes d'identification avec deux études plus spécifiquement centrées sur les complications potentiellement associées à l'usage du cannabis, l'une à partir de sources de données hospitalières (publication n°2), l'autre à partir des notifications spontanées recueillies par le réseau français des CEIP-Addictovigilance (publication n°3).

# **CHAPITRE I**

## **État des connaissances**



## **Axe 1. Approches méthodologiques pour l'identification des conséquences graves de l'usage de substances à potentiel d'abus et de dépendance**

### **I. De l'usage simple à l'addiction**

#### **A) Définitions, cadre légal et terminologies**

La typologie des usages de substances psychoactives peut influencer sur les complications potentiellement associées à ces usages, et sur leur degré de gravité. Les motivations qui amènent à consommer une ou des substances psychoactives peuvent s'inscrire dans le cadre de conduites qui relèvent du mode de vie et de la convivialité, de conduites dopantes avec recherche de performances, de conduites d'évitement et de sauvegarde, ou de la pathologie addictive.

#### **1. Usages selon la fréquence d'exposition**

Le niveau d'exposition dépend de la dose consommée et de la fréquence de consommation. On distingue habituellement : l'expérimentation, l'usage actuel, l'usage récent, l'usage régulier et l'usage quotidien. L'usage expérimental désigne le fait d'avoir consommé la substance au moins une fois au cours de sa vie, indépendamment des consommations qui ont pu survenir par la suite. L'usage dans l'année ou actuel correspond à une fréquence comprise entre 1 et 9 consommations au cours des 12 derniers mois (Beck 2007). L'usage récent représente l'usage au cours du dernier mois, c'est-à-dire qu'il y a eu entre 1 et 9 consommations au cours des 30 derniers jours. Au-delà de 9 consommations au cours des 30 derniers jours, on parle d'un usage régulier. Dans l'usage quotidien, la substance a été consommée au moins une fois par jour au cours des 30 derniers jours.

#### **2. Usage simple**

L'usage simple est défini comme une consommation expérimentale, occasionnelle ou régulière qui n'entraîne pas de complication sanitaire, psychique ou somatique chez le

consommateur ou son entourage. Il peut s'agir d'une consommation ponctuelle, motivée par la curiosité, la convivialité ou l'entraînement de groupe. L'usage récréatif s'inscrit habituellement dans le cadre de conduites culturelles et socialisantes, afin de s'insérer au groupe et s'y identifier. Il relève du mode de vie, de la convivialité, est accepté socialement voire même valorisé dans certaines circonstances. C'est par exemple le cas de la consommation occasionnelle et modérée d'alcool. Les complications de l'usage simple de substances illicites sont d'ordre pénal ou social (Annexe 5) (CSP 2007).

Avec l'augmentation de la fréquence de consommation peut apparaître la notion d'usage à risque : le temps passé à rechercher la substance, à la consommer et à récupérer de ses effets est de plus en plus long. Strictement, l'usage problématique de substances est défini par l'Observatoire européen des drogues et de la toxicomanie (OEDT) comme un usage par injection ou une consommation régulière ou sur une longue période d'opiacés, de cocaïne, d'amphétamines, et de cannabis (OEDT 2012).

### **3. Usage nocif, abus, dépendance et addiction**

#### ***3.1. Les systèmes de classification des maladies définissent les différents types d'usages***

Aux Etats-Unis, les troubles psychiatriques sont classifiés dans le *Diagnostic Standardized Manual* (DSM), défini par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) (APA 2004). Le DSM est conçu de sorte qu'il puisse être utilisé dans des contextes très variables, et qu'il permette aux cliniciens et chercheurs d'horizons variés de classer les troubles mentaux et de disposer de critères objectifs et standardisés pour diagnostiquer ces pathologies.

Ces diagnostics sont associés à un système de codification assimilable à celui proposé par la *Classification Internationale des Maladies* (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et dont ils dérivent, les deux classifications ayant été développées de façon coordonnée et avec la volonté affichée de limiter les éventuelles ambiguïtés et contradictions et donc d'augmenter la concordance entre les deux systèmes.

Les critères diagnostiques proposés par le DSM pour chaque trouble énumèrent les différents symptômes pouvant être observés ou au contraire incompatibles avec la pathologie afin de faciliter l'établissement d'un diagnostic, ce qui présente de plus l'avantage d'uniformiser les

diagnostics posés. La version actuelle est le DSM-IV-TR, publié en 1993 et révisé en 2000 (4<sup>ème</sup> édition révisée en 2000). Dans la prochaine édition du DSM, annoncée pour mai 2013, les troubles liés à l'usage d'alcool et plus largement de substances psychoactives feront l'objet d'un diagnostic unique qui rassemblera les manifestations des anciens diagnostics d'abus (Cadre 1) et de dépendance (Cadre 2), et introduira pour la 1<sup>ère</sup> fois la notion de « craving ». Ce « craving », qui n'a pas de traduction littérale en français, est une notion fondamentale du concept d'addiction et désigne le désir impérieux de se procurer la substance et de répéter les prises. Cette notion de « craving » est également mentionnée dans la 10<sup>ème</sup> édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) de l'organisation mondiale de la santé parmi les critères possibles pour définir le syndrome de sevrage associé à l'utilisation d'opiacés (code CIM-10 : « F11.3 »), de cocaïne et des autres stimulants (« F12.3 » et « F15.3 ») et du tabac (« F17.3 »), ainsi que la boulimie nerveuse (« F50.2 ») (WHO 1992).

### **3.2. L'abus**

L'utilisation nocive pour la santé se définit par l'existence de dommages physiques ou psychiques en l'absence de critère de dépendance (WHO 1992). Dans cet usage nocif, il existe une prise de risque répétée ; et les dommages sont observés chez le consommateur ou son entourage. Le DSM-IV-TR donne la même définition de l'abus (Cadre 1), décrivant un « mode d'utilisation inadéquat conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative » (APA 2004) et insiste davantage sur les dommages psychoaffectifs et sociaux de ces consommations répétées, mais toujours sans atteindre les critères de la dépendance.

Dans l'abus, la prise de la substance est maintenue au détriment des activités et fonctions sociales habituelles (emploi, scolarité, famille) et en dépit des conséquences, qu'il s'agisse d'une mise en danger, de l'exposition à des problèmes judiciaires, ou des conflits avec l'entourage avec des conséquences sociales négatives.

Cet abus, médicamenteux et/ou de substances psychoactives, est défini dans le CSP comme une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (articles R. 5121-152 et R5132-97, Annexe 1 et Annexe 2) (CSP 2007, 2012).

### **Cadre 1. Critères de l'abus d'une substance (DSM-IV-TR)**

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- (1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)
- (2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance)
- (3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (p. ex., arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)
- (4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

### **3.3. Pharmacodépendance et addiction**

#### **3.3.1 Définition**

La pharmacodépendance est définie comme la dépendance à l'égard d'une substance (Montastruc 2011). Par extension, depuis 2011, selon la définition de l'American Society of Addiction Medicine, l'addiction intègre la dépendance à l'égard de certains comportements tels qu'une pratique (concernant par exemple le comportement alimentaire, des achats compulsifs, la dépendance aux jeux d'argent, le « gambling » en anglais) ou une situation sociale (par exemple, un travail intense) (Smith 2012).

En cas de pharmacodépendance, le fonctionnement neurobiologique et psychologique est perturbé de façon importante et durable. Pour cette raison, l'utilisation pathologique de substances psychoactives est désormais considérée comme une pathologie addictive, c'est-à-dire une pathologie chronique affectant les fonctions cérébrales, notamment l'altération des

fonctions de régulation des circuits neuronaux de la récompense (Kreek 2012, Smith 2012). Le caractère compulsif du comportement de consommation constitue une caractéristique essentielle et s'accompagne de dommages sociaux, psychologiques et éventuellement physiques. Cette pathologie est médiée par l'action directe et indirecte de la substance – via plasticité synaptique et adaptations neuronales –, et modifiée par des facteurs environnementaux (Kreek 2012). Ces facteurs dépendent des caractéristiques propres de l'individu (personnalité « addict » avec addiction à d'autres substances, existence de comorbidités physiques et psychiatriques, capacités de réponse et de résistance au stress, facteurs génétiques), et de facteurs « externes », notamment la pression de l'entourage, l'environnement familial et les autres influences sociales. Ainsi, la pathologie addictive peut être très différente selon les sujets, les produits et le contexte de l'utilisation. Elle peut s'instaurer de façon progressive ou être au contraire très rapide. Un individu peut être dépendant à plusieurs produits.

À plus ou moins long terme, la recherche permanente et la prise répétée du produit devient une préoccupation prioritaire voire exclusive (CSP 2007). Ainsi, la pharmacodépendance peut être définie comme étant le choix de prendre la drogue malgré les autres alternatives à la prise de drogue ; or, d'un point de vue expérimental, les modèles animaux habituellement utilisés font appel à l'auto-administration de drogues et sont donc de pertinence discutable (Ahmed 2013).

La pharmacodépendance peut également être définie par un phénomène de tolérance lié à la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet initial, ou par l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt de la consommation avec l'incapacité du sujet à se passer du produit (Cadre 2).

### ***3.3.2 Dépendance psychique***

La dépendance psychique constitue le désir souvent irrésistible de répéter les prises du produit afin de retrouver les sensations agréables ou extraordinaires qu'il est capable de procurer (Montastruc 2011). La dépendance psychique était autrefois désignée sous le nom d'assuétude, ce terme traduisant précisément l'assujettissement au produit et le besoin de s'y soumettre.

La tolérance se caractérise par le fait que lors d'un usage chronique, un sujet devient progressivement insensible à des doses de plus en plus élevées, ce qui l'amène à répéter les prises à doses croissantes pour assurer son bien-être et calmer l'anxiété qu'il ressent à l'idée d'en être privé (Delamare 2012). Dans le DSM-IV-TR, l'apparition de cette tolérance fait partie des critères pour le diagnostic de l'addiction aux substances psychoactives (Cadre 2) et est également intégrée aux critères de troubles liés à l'utilisation spécifique d'une substance (APA 2004). Par exemple, l'utilisation chronique de cannabis induit une tolérance qui concerne tous les effets pharmacologiques de type « cannabinoïdes » (Maldonado 2011). Cette tolérance est considérée comme étant de faible intensité comparativement à d'autres substances, mais elle augmente avec l'exposition à de fortes doses (Gorelick 2013), et peut apparaître très rapidement dès la seconde administration (Maldonado 2011).

### ***3.3.3 Dépendance physique***

La dépendance physique est définie comme un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques et psychologiques désagréables parfois intenses lorsque l'administration du produit est suspendue brusquement (ou lorsqu'on administre un antagoniste), leur ensemble constituant le syndrome de sevrage ou d'abstinence (WHO 2004, Montastruc 2011). Le syndrome de sevrage est spécifique au produit consommé.

## Cadre 2. Critères de dépendance à une substance (APA 2004)

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- (1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - a. Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
  - b. Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance
  
- (2) Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique)
  - b. La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
  
- (3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- (4) Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- (5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p.ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
- (6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- (7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Spécifier si :

**Avec dépendance physique** : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c.-à-d. des items 1 ou 2)

**Sans dépendance physique** : absence de tolérance ou de sevrage (c.-à-d. tant de l'item 1 que de l'item 2)

Spécifications de l'évolution :

- 0 Rémission précoce complète
- 0 Rémission précoce partielle
- 0 Rémission prolongée complète
- 0 Rémission prolongée partielle
- 2 Traitement par agoniste
- 1 En environnement protégé

### **3.4. « Gravité » des conséquences de l'usage de substances psychoactives**

La pharmacodépendance ou l'abus de substances psychoactives est « grave » lorsqu'elle provoque le décès, ou est susceptible de mettre la vie en danger, d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale. » (CSP 2007). La déclaration des cas de pharmacodépendance « graves » est obligatoire pour tous les professionnels de santé aux Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances et d'Addictovigilance (CEIP-A).

### **3.5. Terminologie**

Il serait restrictif de considérer le terme « addiction » comme synonyme de « dépendance » dans le langage courant. Dans la société, le concept d'addiction peut tout aussi bien revêtir un sens péjoratif (médias, grand public et préjugés sur la toxicomanie) que positif, valorisé, et utilisé dans certaines stratégies marketing qui le présentent parfois comme un phénomène de mode (ex : « Dior Addict »).

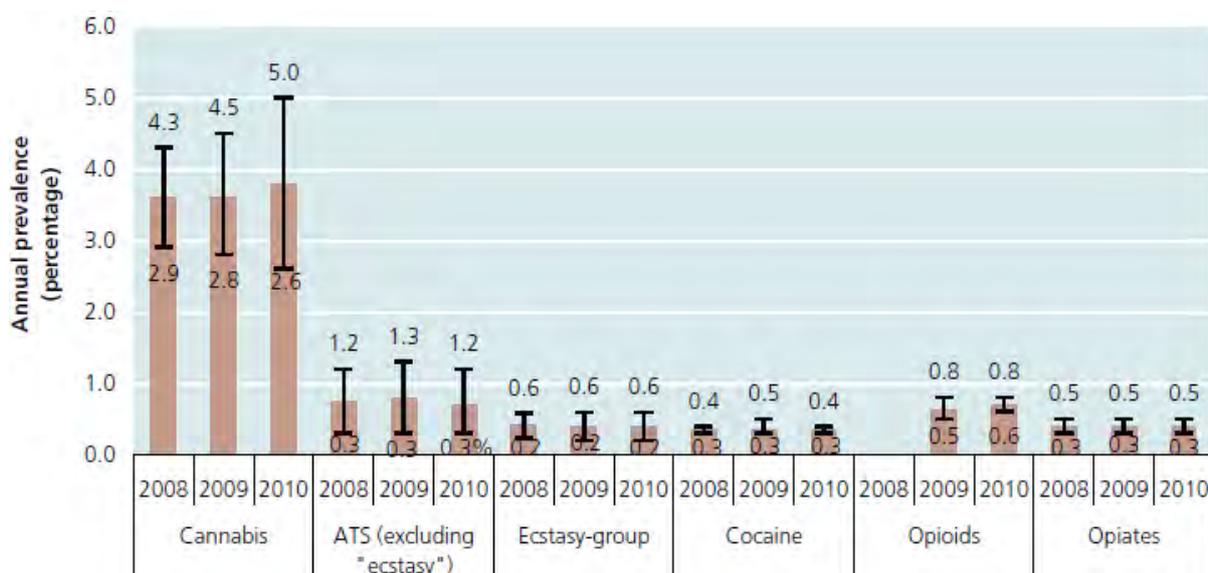
Le mésusage, l'abus ou la pharmacodépendance aux substances psychoactives tels que définis par le code de la santé publique ne sont pas synonymes de troubles liés à l'utilisation de ces substances. On comprend qu'il puisse exister des abus ou pharmacodépendances sans problème, et, à l'inverse, des usages simples, régulés, avec complications. Finalement, la classification importe peu, ce qui compte, ce sont les usages problématiques au sens large, c'est-à-dire les usages, mésusages, abus ou pharmacodépendances avec troubles psychiques ou somatiques.

Pour cette raison, nous préférons parler d' « usage » de substances psychoactives plutôt que d' « abus », plus restrictif, afin de recouvrir plus largement tous les niveaux de consommation de substance, comme cela a été fait par ailleurs (WHO 2004).

## B) Données épidémiologiques

### 1. Dans le monde

Le cannabis reste la substance psychoactive illicite la plus utilisée dans le monde. D'après le dernier rapport de l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, entre 119 et 224 millions de personnes âgées de 15 à 64 ans avaient utilisé du cannabis en 2010 (Figure 1) (UNODC 2012). Cette prévalence était supérieure à celles observées pour les autres produits illicites, pour lesquels le nombre d'utilisateurs était estimé entre 10,5 et 28 millions (pour l'« ecstasy »), et entre 39 et 57 millions (pour les opioïdes et opiacés). L'usage du cannabis a fortement augmenté chez les adolescents ces dernières années aux Etats-Unis et devance désormais l'usage de cigarettes (Crane 2012).



**Figure 1. Evolution de la prévalence annuelle de l'usage de substances illicites parmi la population mondiale âgée de 15 à 64 ans (UNODC 2012).** ATS: amphetamine-type stimulants.

### 2. Données européennes

En Europe, la dépendance à l'alcool concerne 14,6 millions d'européens de 15 ans et plus ; la dépendance au cannabis, 1,4 millions (parmi les 15-64 ans), et la dépendance aux opiacés, 1,0 million (Wittchen 2011). Le cannabis demeure la substance illicite la plus largement consommée, aussi bien dans la population adulte que chez les jeunes européens de moins de 15 ans (OEDT 2013). Les données du projet ESPAD (European School Survey Project on

Alcohol and Other Drugs) permettent d'estimer que 14,9% des étudiants européens ont utilisé du cannabis en 2011 (Hibell 2012). Ils étaient 7,5% à en avoir utilisé au cours des 30 derniers jours précédant l'enquête, les plus fortes prévalences de ces usages ayant été observées en France et dans la principauté de Monaco, sans différence significative entre les garçons et les filles.

En 2011, le cannabis était le produit le plus souvent cité par les patients entrant en traitement pour la première fois (OEDT 2013). La charge de morbi-mortalité associée aux substances psychoactives est mesurée en tenant compte d'indicateurs de qualité de vie. Par exemple, l'indicateur DALY (*disability adjusted life years lost*) permet de mesurer le fardeau des maladies exprimé comme étant le nombre d'années de vie perdues en raison d'un décès prématuré ou du fait de la survenue d'une maladie ou d'un handicap (WHO 2008). Les troubles mentaux et autres pathologies cérébrales affectent principalement la qualité de vie et ne vont directement engendrer que proportionnellement peu de décès prématurés. Les troubles liés à la dépendance à l'alcool contribuent au fardeau européen des maladies à hauteur de 3,4%, et ceux associés à la dépendance aux drogues (opioïdes et cannabis) y contribuent à hauteur de 1,2% (Wittchen 2011).

### **3. Données nationales : En France**

Le cannabis est la substance illicite la plus fréquemment consommée par les français âgés de 11 à 75 ans (Beck 2011).

L'usage actuel de cannabis concerne près de 4 millions de français, celui de la cocaïne, 400 000, et de l'ecstasy, 150 000 (Tableau 1). À titre de comparaison, le nombre de consommateurs actuels d'alcool et de tabac s'élèvent à 41,3 millions et 15,8 millions. Il s'agit d'un usage occasionnel, récréatif le plus souvent, qui peut parfois mal se passer avec ou non la nécessité de recourir au système de santé, auquel cas l'usage récréatif peut devenir problématique.

En France, les jeunes de 10 à 15 ans venant en consultation cannabis représentent 6% des patients accueillis dans ces structures : 22% d'entre eux présentent un usage nocif ou un abus, et 17% une dépendance (Beck 2008). L'âge de la première expérimentation de l'ivresse alcoolique et de cannabis est stable depuis 2000, entre 15 et 15,5 ans (Spilka 2012). L'expérimentation du tabac est plus précoce (14,1 an en moyenne). En 2010, 41,5% des

jeunes de moins de 17 ans avaient expérimenté le cannabis, alors que la même année ce taux était de 32,8% parmi les 18-64 ans (Beck 2011).

Les usagers réguliers de cannabis consomment plus du tabac et de l'alcool que la population générale du même âge, et expérimentent également plus fréquemment d'autres substances illicites (Costes 2007). Par exemple, l'expérimentation de LSD et d'héroïne est plus de 8 fois plus fréquente chez ces consommateurs, de cocaïne et de champignons hallucinogènes, 7 fois, d'ecstasy, de d'amphétamines et de crack, 6 fois.

**Tableau 1. Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans (Beck 2011)**

	Produits illicites				Produits licites	
	Cannabis	Cocaïne	Ecstasy	Héroïne	Alcool	Tabac
Expérimentateurs	13,4 M	1,5 M	1,1 M	500 000	44,4 M	35,5 M
<i>dont usagers dans l'année</i>	3,8 M	400 000	150 000	//	41,3 M	15,8 M
<i>dont usagers réguliers</i>	1,2 M	//	//	//	8,8 M	13,4 M
<i>dont usagers quotidiens</i>	550 000	//	//	//	5,0 M	13,4 M

Sources : Baromètre santé 2010 (INPES), ESCAPAD 2008 (OFDT), ESPAD 2007 (OFDT), HBSC 2006 (service médical du rectorat de Toulouse)

// : non disponible

#### Définitions

- Expérimentation : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population).

- Usage dans l'année ou usage actuel : consommation au moins une fois au cours de l'année ; pour le tabac, cela inclut les personnes déclarant fumer actuellement, ne serait-ce que de temps en temps.

- Usage régulier : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

NB : le nombre d'individus de 11-75 ans en 2009 (date mise à jour du recensement) est d'environ 49 millions.

## **II. Surveillance épidémiologique et évaluation de l'abus et des pharmacodépendances : quels sont les outils disponibles ?**

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, le développement de programmes de prévention et de prise en charge des troubles liés à l'utilisation de substances est un aspect crucial de la réponse à ces problématiques (WHO 2006). L'identification précoce et la prise en charge des troubles associés à l'abus de substances fait partie des mesures de prévention à mettre en œuvre.

### **A) *Systèmes d'évaluation de l'abus et des pharmacodépendances***

#### **1. Dispositifs existants**

Aux Etats-Unis, le Drug Abuse Warning Network (DAWN) est un dispositif de santé publique axé sur la surveillance des admissions associées à la prise de substances, médicamenteuses ou non, survenues dans les services d'urgences d'un échantillon représentatif d'établissements de santé non fédéraux (SAMHSA 2012). Dans ces établissements, les dossiers médicaux sont revus de façon rétrospective et systématique et les données collectées permettent de caractériser le recours aux soins de manière quantitative et qualitative.

Les substances concernées sont les médicaments soumis à prescription ou disponibles en automédication, les substances illicites, et les substances inhalées pour leurs propriétés psychoactives. En 2010, le système DAWN a estimé à environ 1,2 millions le nombre d'admissions aux urgences en lien avec la prise de substances illicites. La prévalence correspondante s'élevait à 378,5 visites pour 100 000 habitants, avec principalement : la cocaïne (157,8 visites pour 100 000, soit 41,7% des admissions), le cannabis (149,0 pour 100 000, soit 39,4%) et l'héroïne (72,6 pour 100 000, soit 19,2%).

D'autres dispositifs s'appuient sur le croisement de plusieurs sources de données, comme le système RADARS (Researched abuse, diversion and addiction-related surveillance) (Cicero 2007), ou NAVIPPRO (National addictions vigilance intervention and prevention program) (Butler 2008). Le premier, le système RADARS, est un système de surveillance de l'abus, du

mésusage et du détournement de médicaments soumis à prescription aux Etats-Unis. Il permet de contribuer à la compréhension de tendances de ces comportements et à la mise en place de mesures d'intervention efficaces. De son côté, NAVIPPRO aspire à minimiser l'utilisation non médicale d'opioïdes et de stimulants soumis à prescription à travers la surveillance, la détection de signaux et des programmes informatisés spécifiques de prévention et d'intervention. Par exemple, il a récemment établi que parmi les médicaments opiacés, la méthadone, la morphine et l'oxycodone présentaient les risques d'abus les plus élevés (Butler 2011). Les « abuseurs » étaient principalement des hommes (59,3%) âgés en moyenne de 33 ans.

À notre connaissance, il n'existe pas d'équivalent européen aux dispositifs existant aux Etats-Unis pour l'évaluation et le suivi des cas d'abus et de dépendance aux substances psychoactives. Pourtant, les publications réalisées à partir de DAWN par exemple montrent à l'évidence l'intérêt de ce type de programme pour suivre les conséquences médicales de l'usage de stupéfiants et psychotropes (Cai 2010). La France dispose de programmes d'observation et de veille unique en Europe. Alors que les autres pays européens dissocient la surveillance des médicaments psychotropes (suivis par les systèmes nationaux de pharmacovigilance) de celle des substances illicites, les dispositifs français permettant une approche à la fois quantitative et qualitative de l'usage et de l'abus de l'ensemble des substances psychoactives (Rhodes 2010).

## **2. Le Système français d'évaluation de l'abus et des pharmacodépendances**

Le réseau français des centres d'addictovigilance est constitué de 13 Centres régionaux d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A), créés au début des années 1990 dans le but de surveiller les cas d'abus et de pharmacodépendance graves aux substances psychoactives, c'est-à-dire les plantes et substances médicamenteuses ou illicites ayant des propriétés psychoactives chez l'homme, en dehors de l'alcool et du tabac (Baumevieille 2009). Les CEIP-Addictovigilance évaluent l'impact sur la santé publique de l'abus et de la dépendance à ces substances, et ainsi contribuent aux mesures de prévention et de réduction des risques dans le domaine de l'abus et de la dépendance (Articles R5132-99, R5132-112 et R5132-113 du Code de la Santé Publique CSP, Annexe 3). En France, le système national d'évaluation de la pharmacodépendance repose sur la déclaration spontanée obligatoire des cas d'abus et de

dépendance graves en relation avec les substances psychoactives observés par les professionnels de santé (Article R.5132-114, Annexe 4). Bien que règlementairement obligatoire, le signalement est insuffisant et il est impossible d'évaluer quantitativement ou qualitativement les données perdues du fait de cette sous-notification.

Le caractère grave de ces événements est inhérent à la notion d'hospitalisation. Les articles R.5121-152 (Annexe 1) et R.5132-97 (Annexe 2) du CSP définissent un effet indésirable ou d'une pharmacodépendance grave comme étant « létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ».

Le système français de pharmacodépendance (ou addictovigilance) assure le suivi des complications associées à l'usage de toutes substances psychoactives, y compris les substances non médicamenteuses, ainsi que l'OMS le recommande (Nations Unies 1971, INCB 2010), ce qui en fait un système unique en Europe et dans le monde (WHO 2012).

## ***2.1. Les outils des CEIP-Addictovigilance***

### ***2.1.1 Notifications spontanées***

En France, la détection des troubles associés à l'usage de substances psychoactives (hors alcool et tabac) repose sur la déclaration spontanée par les professionnels de santé des cas d'abus et de pharmacodépendances graves : c'est le système des NotS (notifications spontanées) (Annexe 4). Ce système souffre d'une sous-notification mais demeure essentiel pour détecter des signaux et générer des alertes (Baumevielle 2009). Malgré des limites importantes, il s'agit donc d'un excellent outil pour déclencher la mise en place d'études de méthodologie appropriée à la problématique soulevée. Ces études permettent à terme l'évaluation du problème puis la prise de décision ou la mise en place de mesures adaptées.

Afin de le compléter et d'essayer d'améliorer l'accès aux données manquantes (c'est-à-dire les cas qui ne sont pas notifiés), le système français d'addictovigilance est complété par des études nationales périodiques ou des études spécifiques menées à partir des données de remboursement qui permettent d'évaluer le mésusage ou l'abus des médicaments à potentiel

d'abus (Frauger 2011, 2011, Pauly 2011), ou encore le « doctor shopping » (Pradel 2004, Nordmann 2013).

### **2.1.2 Les autres outils**

La première de ces études est **OPPIDUM** (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage médicamenteux), une étude nationale pharmacoépidémiologique annuelle (Frauger 2008, 2013). Depuis une vingtaine d'années, elle incrémente une base de données sur l'abus et la dépendance aux substances psychoactives à partir de questionnaires réalisés auprès de patients sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés ou présentant une pharmacodépendance ou un abus. Plus récemment, le programme **OPEMA** (Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) a été mis en place selon des modalités proches de celles d'OPPIDUM à la différence que la population cible est celle des patients consultant leur médecin généraliste pour un motif lié à une pharmacodépendance ou un abus (Moracchini 2012).

L'étude **OSIAP** (Ordonnances suspectes indicateur d'abus et de pharmacodépendance) est une autre étude transversale, nationale, semestrielle, qui recueille auprès de réseaux régionaux de pharmacies d'officine les ordonnances suspectes observées par les pharmaciens d'officine (Boeuf 2007). Avec un recul de plus de 10 ans, OSIAP constitue désormais une base de données de près de 6 500 ordonnances comportant plus de 10 000 citations de médicaments.

L'enquête **DRAMES** (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) a pour objectif de recueillir, à partir des données de toxicologie, les cas de décès liés à l'intoxication accidentelle, à l'abus, au mésusage ou à la dépendance de substances psychoactives (médicamenteuses ou non), d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus dans ce contexte.

L'enquête transversale annuelle **ASOS** (Antalgiques, stupéfiants, et ordonnances sécurisées) décrit la population de patients traités par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques.

Les cas de **soumission chimique**, c'est-à-dire l'administration de substances psychoactives à des fins criminelles ou délictuelles à l'insu de la victime, sont surveillés en continu à l'échelle nationale dans le cadre d'un dispositif d'observation permanent (Djezzar 2009).

## **2.2. Sources de données externes**

Les outils du système français d'Addictovigilance peuvent être complétés par les données recueillies par ailleurs. Plusieurs bases de données existantes disposent d'informations utiles à l'étude des cas d'abus et de pharmacodépendances graves aux substances psychoactives. C'est notamment le cas de certains registres (par exemple le Cépi-DC de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) qui enregistre les décès et les causes médicales de décès) et de bases de données médico-administratives telles que celles de l'assurance maladie ou le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).

### **2.2.1 Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'information (PMSI)**

La gestion des établissements de santé nécessite de « mettre en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins » (articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique, Annexe 6) (CSP 2010, 2010, 2011). Cette médicalisation du système d'information s'inscrit dans une culture de mesure médicale et de standardisation et a pour but de décrire l'activité de ces établissements de santé. Elle permet d'en mesurer les ressources et financements (dans le cadre de la tarification à l'activité).

Le PMSI comporte les informations relatives à tous les séjours hospitaliers des services médicaux, chirurgicaux et obstétricaux survenus dans les établissements de santé publics et privés français. Ces informations sont enregistrées sous la forme de résumés de sortie standardisés (RSS) et comportent :

- **des informations administratives** relatives au patient (numéro d'identification unique, date de naissance, genre, code postal de résidence), à l'établissement d'accueil et au séjour hospitalier (dates d'entrée et de sortie, différents services, mode de sortie),
- **des informations médicales**, avec l'ensemble des diagnostics posés au cours du séjour hospitalier (diagnostic principal, associé ou relié codés selon la Classification internationale des maladies – 10<sup>ème</sup> édition, CIM-10) et les actes médicaux réalisés,

- des informations relatives aux groupes homogènes de malades (GHM).

Dans notre approche, nous proposons de « détourner » cet outil administratif à des fins épidémiologiques et pour identifier, décrire et caractériser les complications associées à l'usage de substances psychoactives. De fait, le PMSI constitue une source d'informations essentielle pour connaître les soins dispensés aux patients dans les établissements sanitaires publics et privés.

### ***2.2.2 L'échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB)***

L'Échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB) est un échantillon permanent représentatif au 1/97 de la population protégée par le régime général des travailleurs salariés de l'Assurance maladie française (De Roquefeuil 2009). Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques sociodémographiques et médicales des bénéficiaires et les prestations qu'ils ont perçues. L'EGB est un sous-produit du système d'informations inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIR-AM) qui contient des informations :

- relatives aux dépenses de santé et au parcours de soins des patients,
- de nature médicale, notamment la codification (CIM-10) des diagnostics posés et les données médicalisées hospitalières du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI),
- sociodémographiques (genre, âge, caisse d'affiliation, département, commune de résidence, affiliation à la Couverture maladie universelle),
- sur les professionnels de santé et les établissements de soins,
- concernant le remboursement de médicaments, d'actes de biologie, de dispositifs médicaux et d'actes techniques médicaux.

L'exploration de cet échantillon est attrayante dans la perspective de la réalisation d'études longitudinales et pour reconstituer le parcours de soins des patients, mais n'est envisageable que pour les substances médicamenteuses et donc d'un intérêt limité pour identifier les conséquences de l'usage de substances psychoactives.

## **B) Conclusion**

Le système d'addictovigilance français permet d'appréhender la dangerosité de l'utilisation de substances psychoactives en estimant le risque de complications médicales. Il est sans équivalent en Europe.

Cependant, sur la base de ce qui existe à l'étranger, des sources de données de morbidité déjà existantes en France pourraient être explorées à bas coût dans le cadre d'études spécifiques. Les informations recueillies seraient comparables à celles obtenues par d'autres systèmes.

Par exemple, les données d'hospitalisations du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) devraient permettre d'accéder aux complications associées à l'usage, à l'abus et/ou à la pharmacodépendance graves de substances psychoactives. À condition d'en démontrer la pertinence et d'en définir les modalités, l'exploration de ses données pourrait permettre d'améliorer le recueil des cas liés à l'abus ou à la pharmacodépendance de substances à potentiel d'abus, qui reste pour le moment assez limité.

Les travaux que nous avons menés dans ce contexte sont présentés dans le deuxième chapitre de ce manuscrit (partie 1).

## **Axe 2. Physiologie du système endocannabinoïde et pharmacologie du cannabis**

*Afin d'évaluer l'intérêt de l'utilisation du PMSI dans un objectif pharmacoépidémiologique, nous avons concentré notre évaluation sur l'étude des complications en lien avec l'utilisation d'une seule substance psychoactive. Notre choix s'est porté sur le cannabis, la substance psychoactive illicite la plus utilisée dans le monde, et qui en outre est souvent assimilée à une image d'inocuité. Ces risques existent cependant, mais bien que connus ou du moins suspectés, ils sont finalement relativement peu décrits et quantifiés. Pour ces raisons, nous avons choisi d'aborder les aspects de transmissions cannabinoïdes du point de vue physiologique et pharmacologique.*

### **A) Physiologie du système cannabinoïde**

#### **1. Le système endocannabinoïde**

Le système endocannabinoïde est un système silencieux activé transitoirement dans le but de maintenir l'homéostasie (Kunos 2008). Il interagit avec d'autres systèmes de neurotransmetteurs – en particulier le GABA, les opiacés et la dopamine –, et est décrit comme un système neuromodulateur dont l'action peut être inhibitrice ou excitatrice (Dean 2011).

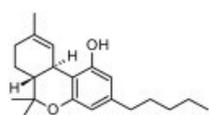
Ce système cannabinoïde endogène est constitué de récepteurs cannabinoïdes (RCB) dont le sous-type 1 est le récepteur le plus dense dans le cerveau, de ligands endocannabinoïdes tels l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol, d'un transporteur membranaire putatif et des enzymes impliquées dans le métabolisme (dégradation et synthèse) des ligands endogènes (Fratta 2013)

#### **1.1. Dérivés endocannabinoïdes**

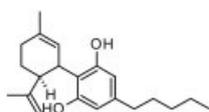
En raison des capacités longtemps limitées des techniques d'isolement de dérivés fortement lipophiles, l'existence de ligands cannabinoïdes endogènes des CB<sub>1</sub> et des CB<sub>2</sub> a longtemps été soupçonnée sans être prouvée. Parmi les nombreux endocannabinoïdes isolés depuis le début des années 1990, les deux principaux sont l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol,

des dérivés de l'acide arachidonique (Figure 2). L'anandamide ou arachidonoyléthanolamide est un amide d'acide gras, le 2-arachidonoylglycérol un ester d'acide gras (Ameri 1999, Maldonado 2011, Michel-Monigadon 2012, DiBlasio 2013).

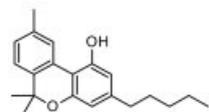
**Phytocannabinoids**



THC

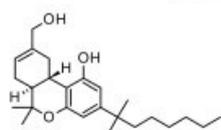


Cannabidiol

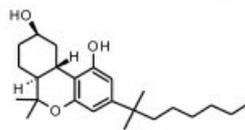


Cannabinol

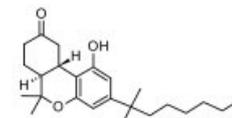
**Synthetic cannabinoids**



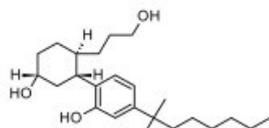
HU-210



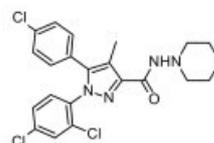
HU-243



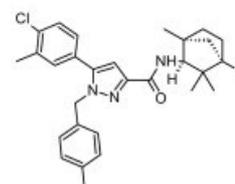
Nabilone



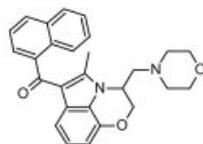
CP 55,940



SR141716A (rimonabant)

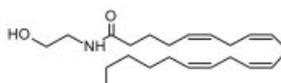


SR144528

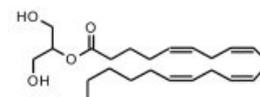


WIN 55,212-2

**Endocannabinoids**



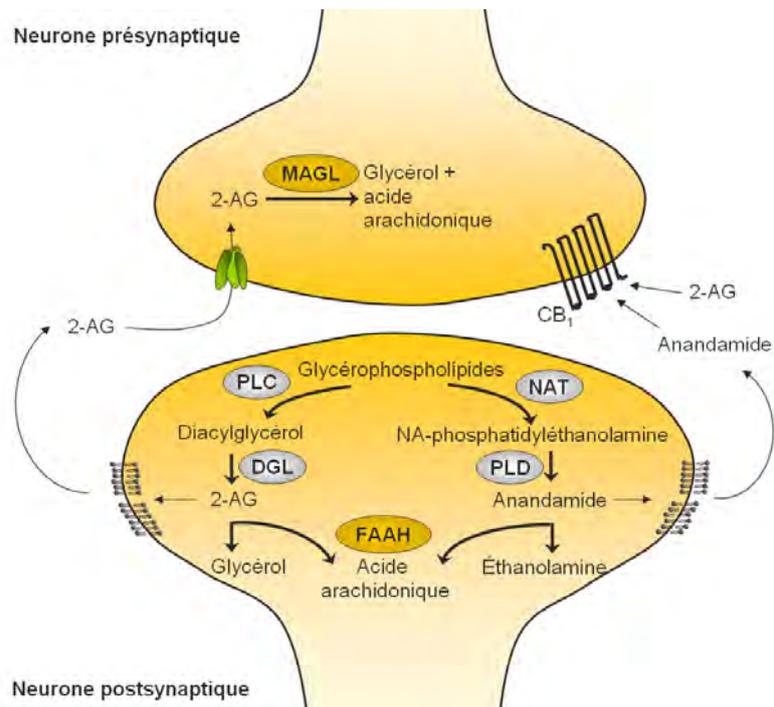
anandamide



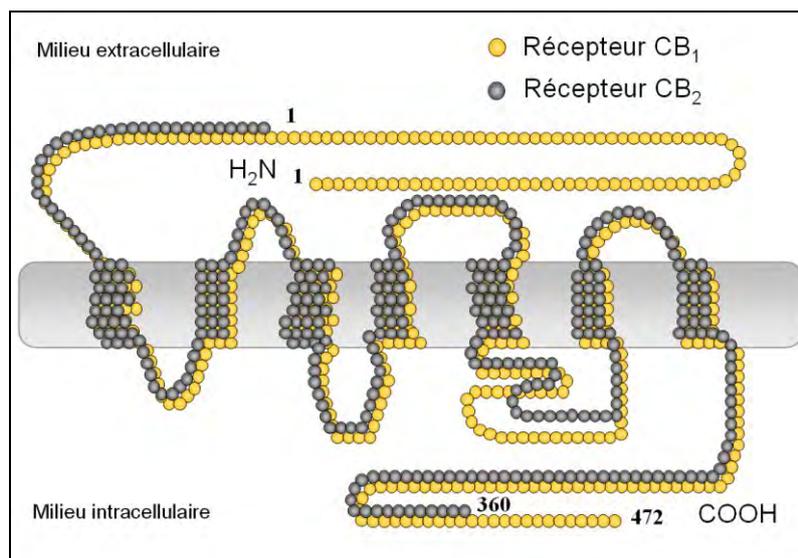
2-arachidonoyl glycerol

**Figure 2. Structure chimique des principaux dérivés phytocannabinoïdes, synthétiques et endocannabinoïdes (Maldonado 2011)**

En raison de leur forte lipophilie, les endocannabinoïdes ne peuvent pas être stockés dans des vésicules synaptiques. Ils sont synthétisés à la demande par le neurone postsynaptique et vont activer de façon rétrograde les récepteurs CB situés sur les terminaisons nerveuses présynaptiques (Dean 2011, DiBlasio 2013). Ils subissent ensuite un phénomène de recapture présynaptique et sont rapidement dégradés par une aminohydrolase, la fatty acid amide hydrolase (FAAH), l'enzyme responsable du catabolisme des dérivés de l'acide arachidonique (Figure 3) (Howlett 2002).



**Figure 3. Métabolisme de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol.** 2-AG=2-arachidonoylglycérol, DGL=Diacylglycérol lipase, FAAH=Fatty acid amide hydrolase, MAGL=Monoacylglycérol lipase, NAT=N-acétyltransférase, PLC=Phospholipase C, PLD=Phospholipase D.



**Figure 4. Structure moléculaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1 et de type 2 (Maldonado 2008).**

## 1.2. Récepteurs cannabinoïdes

### 1.2.1 Structure

Le système endocannabinoïde est constitué de récepteurs spécifiques, les récepteurs cannabinoïdes (CB) dont deux sous-types ont été identifiés à ce jour, les CB<sub>1</sub> et les CB<sub>2</sub> (Ameri 1999, Howlett 2002, Pertwee 2012, Fratta 2013). L'existence d'autres récepteurs est soupçonnée (Járai 1999, Reece 2009). En particulier, il a été montré que l'un des principes actifs du cannabis, le cannabidiol « anormal » (Abn-CBD) induit hypotension et vasodilatation chez des souris KO pour les gènes codant pour les récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>.

Il s'agit de récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG). Bien qu'ils soient activés par les mêmes ligands, et même si les mécanismes intracellulaires qu'ils déclenchent sont relativement proches, les différences entre les deux types de récepteurs cannabinoïdes sont nombreuses. D'un point de vue structurel, alors que la séquence en acides aminés du CB<sub>1</sub> comporte 472 acides aminés, celle du CB<sub>2</sub> en compte seulement 360 ; ils ne présentent finalement que 44% d'homologie (Figure 4) (Ameri 1999, Howlett 2002).

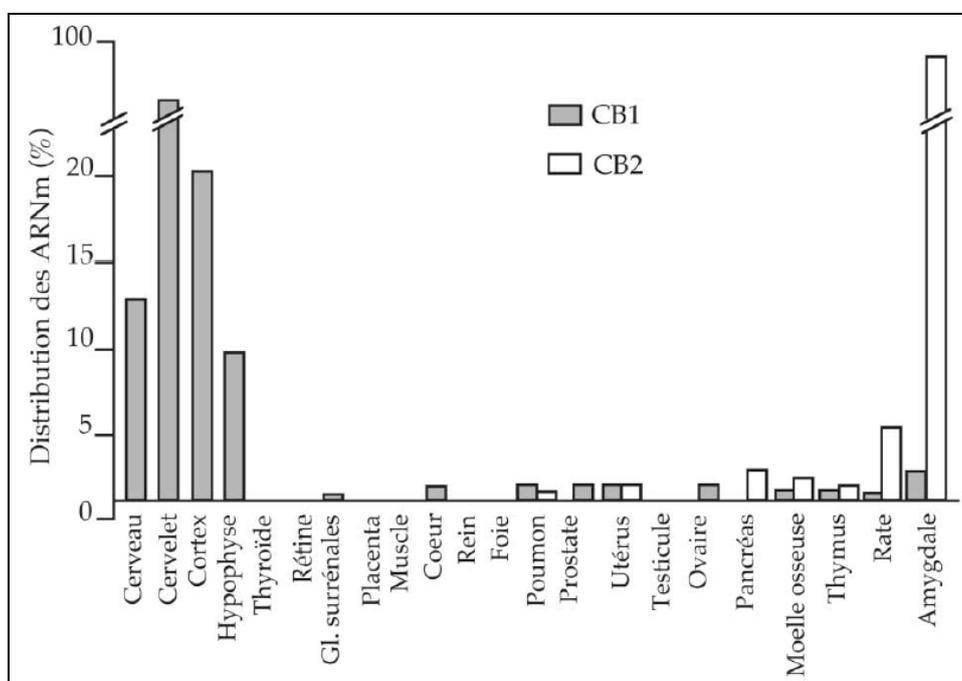


Figure 5. Distribution des récepteurs cannabinoïdes (INSERM (dir.) 2001)

### **1.2.1 Localisation**

Le caractère ubiquitaire et hétérogène de la distribution des récepteurs cannabinoïdes explique la grande variété des effets potentiellement induits par la consommation de cannabis (Figure 5). Leurs localisations et les rôles physiologiques qu'ils remplissent sont également très différents. Les CB<sub>1</sub> prédominent dans le système nerveux central (système limbique, cervelet, moelle épinière) (Pertwee 1997, DiBlasio 2013). D'ailleurs, parmi l'ensemble des récepteurs que compte le système nerveux central, les récepteurs CB<sub>1</sub> sont les plus représentés avec une densité de 10 à 50 fois plus élevée que celle des autres récepteurs, notamment les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs opioïdes (Corrigan 2008).

Les CB<sub>1</sub> sont présents sur les terminaisons nerveuses présynaptiques du système nerveux central où leur activation par les dérivés cannabinoïdes a pour effet de diminuer l'activité locomotrice en inhibant la recapture de GABA et de dopamine et en diminuant la libération de glutamate (Figure 6) (Ameri 1999). En outre, de nombreux organes expriment ce récepteur : la rate, les amygdales, le foie, le pancréas, le cœur, les surrénales, mais on en retrouve également dans le tissu adipeux, dans le système reproducteur (prostate, utérus, ovaires et testicules) et au niveau de la microcirculation (Pertwee 1997, Ameri 1999, Howlett 2002, Corrigan 2008, DiBlasio 2013).

Les CB<sub>2</sub> sont exclusivement exprimés en périphérie, à la surface des cellules immunitaires et au niveau des principaux organes qui les produisent : la rate, les amygdales et le thymus (Pertwee 1997, Ameri 1999). L'activation des CB<sub>2</sub> par les agonistes cannabinoïdes a pour effet d'altérer les fonctions des lymphocytes, des NK (Natural Killer), des macrophages et des mastocytes. Il en résulte un affaiblissement des défenses immunitaires, observé chez les consommateurs chroniques de cannabis. La preuve la plus concluante de l'existence d'un effet immunosuppresseur du cannabis vient de l'examen de l'activité antimicrobienne de macrophages alvéolaires. Ces derniers présentent chez les consommateurs de cannabis une phagocytose défectueuse ; ils sont incapables de produire des chimiokines immunologiques centrales telles que les interleukines (IL) ou le TNF (Tumor Necrosis Factor) et ne sont pas activés en présence de bactéries pathogènes.

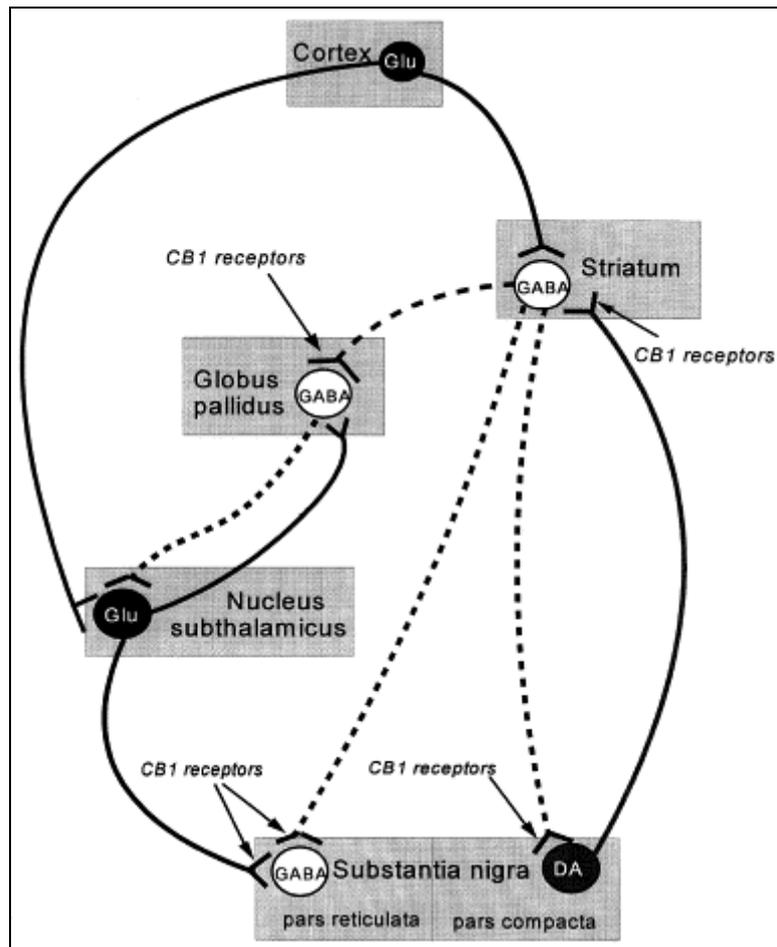


Figure 6. Neurotransmissions GABAergique, glutamatergique et dopaminergique modulées par les dérivés endocannabinoïdes dans le ganglion basal (Ameri 1999).

## 2. Voies de signalisation

Les récepteurs cannabinoïdes agissent sur trois grandes voies de signalisation intracellulaire : la voie de l'adénylate cyclase, la voie des canaux ioniques et la voie des Mitogene-Activated Protein kinases (MAP kinases). La majorité des effets biologiques qui en résultent sont induits par la protéine  $G_i/G_o$ .

### 2.1. Voie de l'adénylate cyclase

La liaison des cannabinoïdes aux récepteurs  $CB_1$  et  $CB_2$  induit une inhibition réversible, dose-dépendante et stéréosélective de l'adénylate cyclase par le biais de la protéine  $G_i/G_o$  (Figure 7). La diminution de l'AMPc intracellulaire a pour conséquence l'inhibition de la protéine kinase A (PKA) ce qui, au terme de la cascade de signalisation, aboutit à la diminution de la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Or, à l'état physiologique, le NO est fortement concentré dans le système nerveux central où il participe à la modulation de la transmission des influx nerveux synaptiques. L'inhibition de sa synthèse sous l'action des cannabinoïdes a donc pour conséquence une modulation des messages nerveux centraux, pouvant être inhibitrice ou excitatrice, comme par exemple pour les transmissions dopaminergiques de la voie mésocorticolimbique.

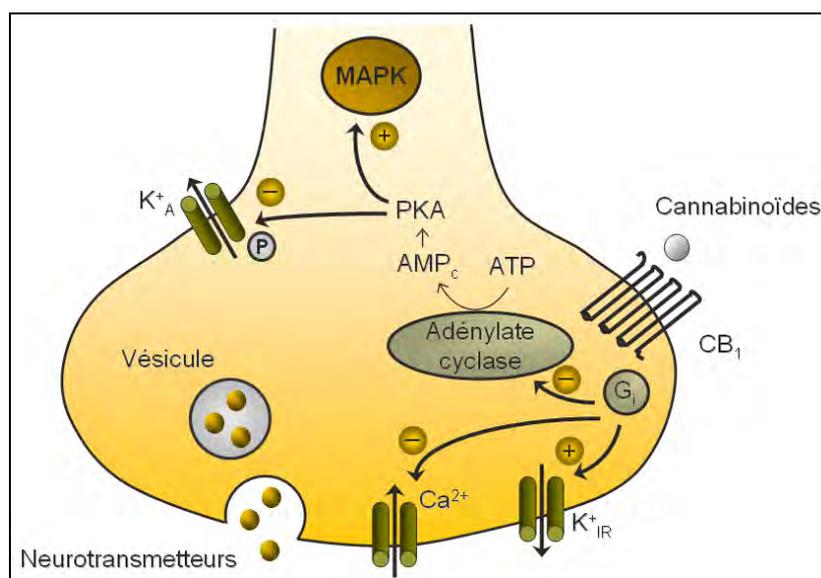


Figure 7. Signalisation intracellulaire des récepteurs cannabinoïdes de type 1.

Les récepteurs cannabinoïdes CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> sont donc couplés négativement à l'adénylate cyclase par une protéine G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>. Lorsque cette protéine n'est pas exprimée ou n'est pas fonctionnelle, la situation s'inverse et les cannabinoïdes stimulent l'adénylate cyclase par le biais d'une protéine G<sub>s</sub> (Howlett 2002). Le signal qui en résulte consiste alors au contraire en une augmentation de la synthèse de NO. En réalité, l'activation des récepteurs cannabinoïdes induit simultanément un signal inhibiteur et un signal activateur, dont les prévalences respectives dépendent du niveau d'expression des différentes isoformes de l'adénylate cyclase, variable selon le type cellulaire considéré (Ameri 1999, Howlett 2002, Demuth 2006).

L'inhibition de l'adénylate cyclase par le biais des CB<sub>2</sub> induit un signal conduisant à l'altération des fonctions immunitaires (Howlett 2002).

## **2.2. Voie des canaux ioniques**

Les cannabinoïdes modulent l'activation de certains canaux ioniques voltage-dépendants : les canaux potassiques de type A et de type K<sub>ir</sub> (pour « inward rectifiers ») ainsi que les canaux calciques de type N, L et P/Q.

### **2.2.1 Canaux potassiques**

Le contrôle des canaux potassiques de type A est la conséquence d'une série de réactions impliquant la protéine G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> (Figure 7). Il en résulte une inhibition de la PKA, l'enzyme responsable de la phosphorylation des canaux ioniques membranaires. Ainsi, au niveau central, l'activation des CB<sub>1</sub> a pour effet d'inactiver les canaux potassiques membranaires voltage-dépendants de type A (Howlett 2002). À l'inverse, la protéine G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> active directement les canaux potassiques voltage-dépendants de type K<sub>ir</sub>, dont le rôle est de maintenir le potentiel de membrane. Ce mécanisme ne concerne pas les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (Ameri 1999).

### **2.2.2 Canaux calciques**

Le signal induit par les dérivés cannabinoïdes implique également les canaux calciques voltage-dépendants de type L, N et P/Q (Figure 7) (Howlett et al., 2002; Jári et al., 1999). L'inhibition des canaux calciques de type L se traduit par une relaxation des cellules musculaires lisses des artères cérébrales (Howlett 2002). L'inhibition des canaux calciques de

type N et P/Q se répercute sur d'autres systèmes de neurotransmetteurs, en particulier les systèmes cholinergique, adrénergique, glutamatergique et GABAergique (Ameri 1999, Howlett 2002, Demuth 2006). Ainsi, les libérations d'acétylcholine et d'adrénaline sont inhibées dans l'hippocampe, le cortex, le cervelet et les terminaisons nerveuses périphériques ; celle de glutamate est inhibée dans l'hippocampe (Járai 1999). Cette modulation des canaux calciques contribue à l'effet hypotenseur du cannabis décrit au niveau neurologique et cardiovasculaire (Kwolek 2005). Cette voie est exclusivement le fait des CB<sub>1</sub> (Ameri 1999, Howlett 2002).

Outre leur action sur les canaux ioniques membranaires, les agonistes cannabinoïdes induisent une augmentation rapide et transitoire des concentrations intracellulaires de Ca<sup>2+</sup> (Ameri 1999, Howlett 2002). Cet effet passerait par l'activation d'une phospholipase C (PLC) puis par la formation d'inositol-1,4,5-triphosphate (IP<sub>3</sub>), lui-même à l'origine de la libération du calcium contenu dans le réticulum endoplasmique (Howlett 2002). Ainsi, les cannabinoïdes inactivent les canaux calciques voltage-dépendants mais augmentent la concentration du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire (Ameri 1999).

### **2.2.3 Voie des MAP kinases**

La liaison des agonistes cannabinoïdes aux récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub> déclenche la voie des MAP kinases (Figure 7), une voie complexe dans laquelle interviennent de nombreux facteurs. Il s'agit notamment de l'une des principales voies de transmission des signaux de prolifération déclenchés par les facteurs de transcription. Les MAP kinases sont abondamment représentées dans le système nerveux central où diverses situations physiopathologiques telles que l'épilepsie ou l'ischémie cérébrale peuvent les activer (Howlett 2002). La famille des MAP kinases comprend de nombreuses protéines dont le rôle est de coordonner la régulation de fonctions cellulaires fondamentales telles que l'expression génique, la division, la survie et l'apoptose, la motilité, le métabolisme et la différenciation cellulaire. Les MAP kinases les plus répandues et qui interviennent sous l'effet des cannabinoïdes sont les extracellular signal-related kinases (ERK), les jun aminoterminal kinases (JNK), la p-38 kinase, la protéine kinase B (PKB), la sérine-thréonine protéine kinase (AKT) et la mammalian target of rapamycin (mTOR) (Michel-Monigadon 2012, Fratta 2013). La protéine Ras est l'élément déclencheur d'une cascade de signalisation aboutissant, par l'intermédiaire de ces MAP kinases, à l'activation de divers facteurs de transcription, dont le facteur Krox 24, les facteurs Fos ou le NF-κB (Howlett 2002). Ce dernier a une action anti-apoptotique et anti-inflammatoire. Par

ailleurs, l'activation de cette voie par la protéine kinase A induit la transcription du gène codant pour la NO synthase ; de ce fait, le NF- $\kappa$ B contribue aux effets cardiovasculaires du cannabis, en particulier pour ses effets vasodilatateurs. D'autre part, par cette voie, les endocannabinoïdes agissant sur les CB1 participent aux processus physiologiques de l'angiogénèse par l'intermédiaire des métalloprotéines (Michel-Monigadon 2012). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs CB1 pourrait contribuer à un effet antiathérosclérotique. Enfin, la cascade MAPK/ERK1/2 joue un rôle clé dans la plasticité neuronale. D'un point de vue physiopathologique, l'adaptation homéostatique de cette cascade se produit après exposition chronique aux dérivés cannabinoïdes exogènes.

### ***2.3. Régulation de la NO synthase***

La NO synthase est l'enzyme responsable de la synthèse cellulaire de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'une enzyme constitutive dont l'action serait modulée par les niveaux de concentration en  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire. En particulier, l'augmentation de ces concentrations induirait l'activation de la NO synthase et la synthèse de NO. La NO synthase est également modulée par la liaison des dérivés cannabinoïdes sur le récepteur CB<sub>1</sub> du fait de la diminution de la production d'AMPC induisant au contraire une diminution de son activité. Le NO assure un rétro-contrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant l'adénylate cyclase et donc la production d'AMPC, elle-même à l'origine de la répression du gène codant pour la NO synthase (Howlett 2002).

### ***2.4. Autres voies de signalisation***

Les récepteurs canaux ioniques TRPV1 (transient receptor potential ion channel vallinoids channels) peuvent être activés par l'anandamide suite à une augmentation des concentrations intracellulaires en  $\text{Ca}^{2+}$  (O'Sullivan 2012). Ces récepteurs sont localisés sur les fibres nerveuses sensibles et leur activation est responsable d'une nociception. Par cette voie, le système cannabinoïde serait impliqué dans diverses fonctions vasculaires, notamment l'angiogénèse par action sur les TRPV1 et TRPV4 (Michel-Monigadon 2012, O'Sullivan 2012).

Enfin, les endocannabinoïdes exercent une action à long-terme par l'intermédiaire des récepteurs peroxisome proliferator-activated (PPAR $\alpha$  et  $\gamma$ ), des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation de la différenciation cellulaire et le métabolisme lipidique (O'Sullivan 2012).

## **B) Physiopathologie du système cannabinoïde et pharmacologie du cannabis**

### **1. Le cannabis et dérivés cannabinoïdes exogènes**

Le « cannabis » est une substance psychotrope obtenue à partir de la plante *Cannabis sativa* et inscrite sur la liste des stupéfiants (Arrêté du 22 février 1990, (CSP 1990). Les dérivés phytocannabinoïdes sont des dérivés phénoliques non azotés du benzopyrane spécifiques (Figure 2). Parmi ceux-ci, le delta9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principal responsable des effets observés chez l'Homme (Ashton 2001, Sidney 2002, Corrigan 2008, Maldonado 2011), est inscrit au tableau I des substances contrôlées internationalement et donc classé parmi les substances susceptibles de donner lieu à des abus dans une mesure constituant un risque particulièrement grave pour la santé publique et dont la valeur thérapeutique est très limitée ou inexistante (Nations Unies 1971, INCB 2010).

Le THC représente le composé psychoactif euphorisant majoritaire. Il résulte du métabolisme d'un autre cannabinoïde, l'acide  $\Delta^9$ -trans-tétrahydrocannabinolique (THC-COOH), forme de stockage pharmacologiquement inactive du THC dont la dégradation est accélérée sous l'effet de la chaleur, en particulier celle induite par la combustion et, dans une moindre mesure, celle correspondant à la cuisson.

Parmi les autres dérivés cannabinoïdes retrouvés dans le cannabis, l'effet psychoactif du  $\Delta^8$ -trans-tétrahydrocannabinol est moins puissant que celui du THC. Quant au cannabidiol (CBD), il est dépourvu d'activité psychoactive et présente au contraire un effet sédatif et des propriétés anti-convulsivantes (Ashton 2001). La détermination génétique du rapport des concentrations de THC et de CBD permet de définir le potentiel psychoactif de la plante (Corrigan 2008). Il est ainsi possible de différencier plusieurs types de plants de cannabis selon leur composition chimique : lorsque le CBD est majoritaire, on parle du chimiotype textile ou fibreux, alors qu'à l'inverse les plants psychoactifs sont essentiellement constitués de THC. C'est ainsi que sont définies les deux principales variétés de cannabis, le chanvre textile et le chanvre indien, visuellement identiques mais chimiquement distinctes, l'activité psychoactive d'un plant étant corrélée avec sa teneur en THC. Par ailleurs, certains des composés non cannabinoïdes de la plante tels les terpènes – constituants responsables de l'odeur caractéristique du cannabis – pourraient être impliqués dans la modulation des effets pharmacologiques induits par les cannabinoïdes.

Le THC est hautement instable et se métabolise à l'air ambiant et à la lumière en de nombreuses molécules, dont le cannabinoïde (CBN), un dérivé psychoactif moins puissant que le THC classiquement retrouvé dans les préparations de cannabis qui n'ont pas été consommées rapidement après la récolte (Figure 2). Le CBN aurait des propriétés anti-inflammatoires. Peu de données sont disponibles sur les autres dérivés cannabinoïdes tels que le cannabigérol (CBG) qui aurait une activité bactériostatique, le cannabichromène (CBC), qui n'est pas psychoactif mais qui pourrait potentialiser les effets psychologiques du cannabis ou le cannabicyclol, pourtant relativement abondants.

## **2. Aspects pharmacocinétiques de l'utilisation du cannabis**

### ***2.1. Absorption***

Le THC inhalé est rapidement absorbé dans la circulation générale, avec un pic de concentration survenant 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation (INSERM (dir.) 2001). Les concentrations sanguines maximales dépendent de la teneur en THC du produit consommé, et de la façon dont se déroule l'inhalation : les fumeurs inexpérimentés et les fumeurs occasionnels absorbent à peu près 10 à 14 % du THC disponible, alors que les usagers réguliers en absorbent le double, probablement parce que leur technique d'inhalation plus efficace leur permet de retenir la fumée plus longtemps dans les poumons (Corrigan 2008). Les effets sont atteints environ 30 minutes après l'inhalation et peuvent persister jusqu'à quatre heures après l'arrêt de la consommation (Sweetman 2007).

Par voie orale, l'absorption du THC est lente et incomplète. Sa biodisponibilité est relativement faible, et les concentrations sanguines maximales ne représentent que 25 à 30% de celles obtenues par la voie inhalée. Le THC est métabolisé par le foie et subit un effet de premier passage hépatique qui explique en partie sa faible biodisponibilité, inférieure à 20% en moyenne (Sweetman 2007). Les concentrations sanguines maximales sont obtenues 1 à 3 heures après l'ingestion et les effets peuvent durer de 5 à 12 heures.

Jusqu'à récemment, les études pharmacocinétiques menées sur le cannabis s'en tenaient à l'analyse de préparations faiblement dosées en THC. Or les teneurs moyennes du cannabis disponible sur le marché ont fortement évolué ces dernières années, et il était important de savoir si les observations faites pour de faibles doses de THC restaient valables pour ces fortes concentrations. Une équipe hollandaise a publié les premiers résultats d'analyses allant

dans ce sens (Hunault 2008). Une relation linéaire entre la dose initiale de THC et les concentrations sériques mesurées ainsi qu'entre la dose initiale de THC et les effets induits a été mise en évidence ; elle reste vraie même pour les échantillons contenant jusqu'à 23% de THC.

Cette étude confirme qu'il existe une grande variabilité interindividuelle, sans en identifier les causes (Sweetman 2007). Ainsi, les mêmes concentrations de THC induisent des effets psychoactifs individuels d'intensité variable. La perception individuelle des effets reste une donnée subjective difficilement interprétable.

## 2.2. Distribution

Le THC est un composé très lipophile qui se distribue rapidement dans l'organisme (Bachs 2001). Sa répartition tissulaire dépend du débit de perfusion des tissus concernés ; il se concentre préférentiellement dans le foie, la bile et les reins, où il reste stocké. Il s'accumule également dans les adipocytes, hautement lipophiles mais moins bien perfusés ; plusieurs jours sont alors nécessaires pour atteindre les concentrations maximales en THC dans le tissu adipeux (Figure 8) (Ashton 2001).

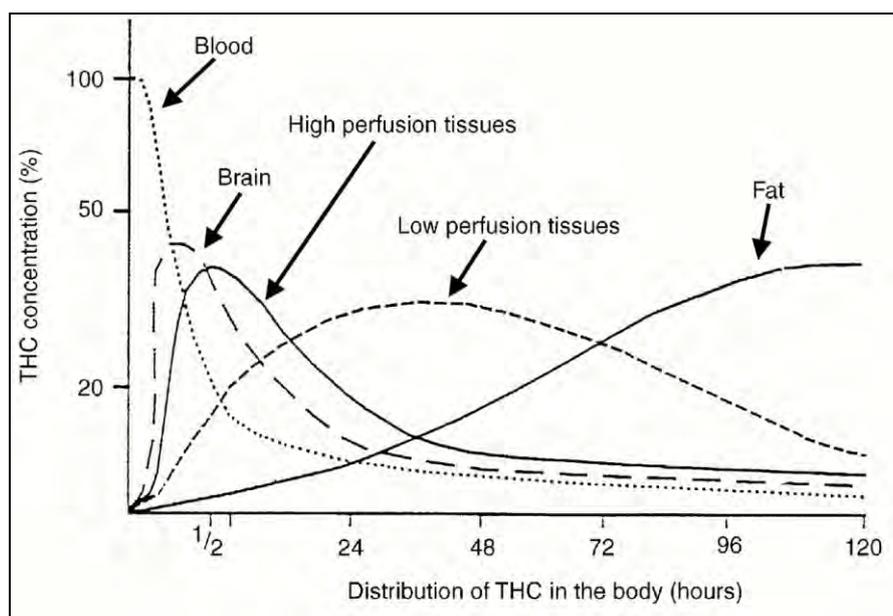


Figure 8. Distribution du THC en fonction du temps dans différents compartiments de l'organisme après une administration unique (Ashton 2001).

L'élimination du THC à partir du compartiment plasmatique suit une cinétique bi-compartimentale. Du fait de sa forte liposolubilité, le THC s'accumule dans le tissu adipeux où il atteint des pics de concentration en 4 à 5 jours. Il atteint rapidement le cerveau mais cependant franchit mal la barrière hémato-encéphalique et seule une faible proportion de THC atteint le système nerveux central. Le stockage puis le relargage lent augmente sa demi-vie et sa distribution dans les autres compartiments y compris dans le système nerveux central. Ainsi, une administration répétée de cannabis provoque l'accumulation de THC dans le système nerveux central (Figure 8).

La rétention du THC par l'organisme se traduit donc par la rémanence des effets qu'il induit. Cet effet de rémanence peut être long : il a été démontré à partir de biopsies de tissus adipeux que des dérivés cannabinoïdes pouvaient être libérés jusqu'à quatre semaines après la dernière consommation de cannabis (INSERM (dir.) 2001). Le caractère liposoluble du THC participe ainsi à la persistance des effets ; l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale y contribue également (Ashton 2001).

### **2.3. Métabolisme**

Le THC est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P450 (CYP450) (Sweetman 2007). Au total, une vingtaine de métabolites sont formés à partir du THC, parmi lesquels certains présentent des propriétés psychoactives.

L'isoforme 2C9 du CYP450 (CYP2C9) assure la formation du 11-hydroxy-THC, le métabolite le plus puissant du THC (Watanabe 2007). Plus hydrophile, il est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et s'accumule dans le cerveau, c'est la raison pour laquelle le 11-hydroxy-THC est plus puissant que son précurseur. Le métabolisme du THC fait également intervenir le CYP3A4 à l'origine de la formation de dérivés hydroxylés en position 7 et 8 et rapidement dégradés (Matsunaga 2000, Pratt-Hyatt 2010). Le 11-hydroxy-THC subit parallèlement une oxydation à l'origine de la formation d'un dérivé dénué d'activité psychoactive éliminé dans les urines, le 11-nor-9-carboxy-THC.

En cas d'ingestion, la quasi-totalité du THC est oxydée en 11-hydroxy-THC au niveau de la muqueuse intestinale. Ainsi, contrairement à ce qui est observé avec la voie inhalée, lorsque le THC est ingéré, les concentrations en 11-hydroxy-THC dépassent celles du THC lui-même.

#### **2.4. Élimination**

La vitesse d'élimination des cannabinoïdes est très variable d'un individu à l'autre, probablement en raison de la diversité des habitudes de consommation.

L'élimination du THC suit une cinétique bi-compartimentale qui fait intervenir les voies digestive, rénale et sudorale. Le THC subit un métabolisme important principalement sous l'effet de la sous-famille de l'isoenzyme CYP2C du cytochrome P450 (Sweetman 2007). Le THC est majoritairement éliminé par la voie digestive, sous la forme de son métabolite principal, le 11-hydroxy-THC. Cette voie d'élimination représente 30 à 65% de l'élimination totale du THC tandis que la voie rénale représente 15 à 30%. Le 11-nor-9-carboxy-THC est le principal métabolite du THC éliminé par la voie urinaire. Il peut être dosé chez les consommateurs réguliers jusqu'à 27 jours après la dernière exposition.

#### **2.5. Interactions d'ordre pharmacocinétique**

En raison de leur interaction avec différents isoformes du cytochrome P450, les dérivés cannabinoïdes sont susceptibles de perturber les propriétés pharmacocinétiques des médicaments métabolisés par ces voies ([No authors listed] 2011).

D'autre part, les dérivés cannabinoïdes exercent une action inhibitrice sur la P-glycoprotéine (Pgp), un transporteur membranaire impliqué dans l'élimination de nombreux xénobiotiques ou protéine d'efflux appartenant à la famille des ATP Binding Cassett (Zhu 2006).

### **3. Les effets pharmacologiques du cannabis**

Le THC est reconnu comme étant le dérivé cannabinoïde principal responsable des effets induits par le cannabis. D'une façon générale, les effets liés à l'usage du cannabis dépendent des modalités de consommation, de la voie d'administration et du niveau d'exposition (dose, fréquence et ancienneté de la consommation) (INSERM (dir.) 2001, Ramaekers 2009, Singla 2012). En fonction de ces paramètres, les effets observés peuvent être très différents.

### **3.1. Complications neuropsychiques, cognitives, psychiatriques**

#### **3.1.1 Intoxication aiguë**

L'ivresse cannabique est associée à une somnolence et une douce euphorie. La perception du temps est altérée, les perceptions sensorielles exacerbées (Leweke 2000). La survenue d'illusions sensorielles voire d'hallucinations est également décrite. Ces effets n'ont cependant pas été retrouvés dans une étude récente portant sur une cohorte de jeunes patients présentant un premier épisode psychotique (Stone 2013). Habituellement sans conséquence et d'évolution rapide, il s'agit d'effets recherchés par le consommateur. Lorsque l'intoxication est modérée, elle se traduit par une euphorie plus prononcée, une désinhibition, des troubles anxieux et une labilité de l'humeur pouvant se traduire par des manifestations dépressives (Crane 2012, Theunissen 2012). Cette intoxication s'accompagne de troubles de l'attention, d'une augmentation du temps de réaction et d'une altération de la mémoire à court terme, susceptibles de retentir sur les activités quotidiennes. Dans l'intoxication sévère, l'ensemble des troubles s'intensifie.

Les effets centraux (aigus et chroniques) sont corrélés avec les différentes localisations des récepteurs cannabinoïdes (Figure 5) : euphorie et diminution des processus attentifs (cortex), diminution de la mémoire à court terme (hippocampe), réduction de l'activité motrice et perte de la notion du temps (striatum), augmentation de l'appétit et hypothermie (hypothalamus), perturbation des réactions émotionnelles (noyau amygdalien), troubles de la coordination motrice (cervelet) et anti nociception (moelle épinière) (Ameri 1999, Crane 2012).

#### **3.1.2 Dépendance et syndrome de sevrage**

L'exposition chronique même à de fortes doses de THC n'induit pas de signe somatique d'un syndrome de sevrage spontané chez l'animal (Maldonado 2011). Les doses de THC requises pour induire une dépendance chez le rat, la souris ou le singe sont très importantes (Maldonado 2002). En raison de l'aversion des animaux pour le cannabis, il faut introduire une phase supplémentaire de primo-injection avant la phase de conditionnement pour faire disparaître ces phénomènes d'aversion et voir apparaître une préférence pour le cannabis.

Chez l'Homme, la dépendance psychique au cannabis est généralement modérée, mais d'intensité variable, avec un « craving », une dépendance, et des comportements de recherche impulsive du produit (Fratta 2013). Selon une étude bordelaise récente dont les résultats ne sont pas encore publiés, l'intensité du « craving » serait plus importante avec le cannabis

qu'avec les opiacés, l'alcool, ou le tabac (Swendsen 2013). La dépendance physique est mineure, avec des signes de sevrage non spécifiques : anxiété, irritabilité, tremblements, troubles du sommeil, dysphorie, perte d'appétit (Ashton 2001, Fratta 2013).

### **3.1.3 Complications neuropsychiatriques**

Les complications les mieux connues du cannabis sont neuropsychiatriques ou cognitives (Reece 2009, Kuepper 2010, Wagner 2010). Le cannabis compte parmi les étiologies possibles à long terme de pathologies psychiatriques telles que la dépression, l'anxiété, les troubles psychotiques et bipolaires (Leweke 2000, Reece 2009). Il altère les performances cognitives et motrices, et constitue un risque d'accident lors de la conduite de véhicules (Asbridge 2012). Il altère les processus de mémorisation (Wagner 2010). Le THC utilisé de façon chronique augmente l'expression du brain derived neurotrophic factor (BDNF), une neurotrophine impliquée dans la différenciation, la survie et la réparation neuronales dans les zones du cerveau impliquées dans le circuit de la récompense (Michel-Monigadon 2012).

D'autre part, on trouve dans la littérature des cas de pathologies psychiatriques transitoires chez des sujets adultes socialement et affectivement bien insérés, décrits dès le début des années 1970 (INSERM (dir.) 2001). Ces données ont contribué à établir l'existence d'une psychose cannabique, ces troubles psychotiques étant reconnus dans les classifications internationales des maladies mentales – le Diagnostic and Statistical Manual, 4<sup>ème</sup> révision (DSM-IV) et la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (WHO 1992, APA 2004). Cependant, malgré de nombreux travaux, les bases biologiques de l'association potentielle entre cannabis et troubles psychotiques ne sont toujours pas clairement établies (Kuepper 2010).

## **3.2. Effets somatiques**

### **3.2.1 Intoxication aiguë, intoxication chronique**

Des signes somatiques tels des douleurs épigastriques ou une rougeur des conjonctives, une mydriase, sont généralement observés lors d'une intoxication cannabique (Corrigan 2008). Le cannabis augmente la fréquence cardiaque et dans une moindre mesure la pression artérielle de repos, et peut induire une hypotension orthostatique (Jones 2002). Chez l'animal, le cannabis induit au contraire bradycardie et hypotension. Le débit cardiaque augmente, la

résistance périphérique vasculaire et la résistance à l'effort diminuent (Aronow 1975, Jones 2002). Enfin, une anxiété, une irritabilité ou une désorientation temporo-spatiale peuvent compléter ce tableau clinique, en particulier pour des doses plus élevées. L'intensité des effets observés après une première consommation de cannabis est en général plus importante que lors des usages suivants en raison d'une tolérance pharmacodynamique et comportementale (Ameri 1999, Jones 2002, Maldonado 2011, Theunissen 2012, Fratta 2013, Gorelick 2013). Par ailleurs, lors d'une intoxication aiguë, les effets comportementaux dépendent de la fréquence et de l'ancienneté de la consommation (Ramaekers 2009).

Dans l'intoxication sévère, les troubles somatiques s'intensifient. Ils se traduisent par une bradypnée, une altération de la coordination motrice, une faiblesse musculaire, des tremblements voire des secousses myocloniques (Corrigan 2008). La littérature rapporte des cas de troubles de la conscience et de coma, principalement chez le jeune ou le très jeune enfant, lors d'ingestions accidentelles ou d'inhalation passive de THC (Appelboom 2006, Carstairs 2011, Molly 2012, Zarfin 2012).

Le risque de décès dans un contexte d'intoxication aiguë n'est toutefois pas nul en raison d'une toxicité respiratoire (Grassin 2011) et cardiovasculaire (Yurtdaş 2012, Arora 2012). Des cas fatals d'empoisonnement sont décrits suite à la consommation de cannabis sous forme de bhang, ce mode de consommation pouvant être à l'origine d'une toxicité alvéolaire en raison des anhydrides d'acide dégagés lors de la combustion. En outre, les effets délétères du cannabis peuvent être dus aux produits adultérants. Par exemple, des microbilles de verre, toxiques pour l'appareil respiratoire, ont été régulièrement détectées dans les échantillons d'herbes recueillis auprès des usagers européens, mais ne poseraient plus problème désormais (Cole 2011).

L'intoxication aiguë au cannabis est caractérisée par un ensemble de symptômes non spécifiques, et tout tableau grave d'intoxication doit faire rechercher la présence d'autres toxiques, le cannabis étant utilisé de façon quasi systématique avec le tabac en Europe, fréquemment avec l'alcool, et d'autres substances telles la cocaïne, l'ecstasy, les hallucinogènes ou les médicaments sérotoninergiques peuvent également être associées.

### ***3.2.2 Troubles respiratoires***

La composition de la fumée dégagée par le cannabis (utilisé seul) est approximativement la même que celle de la fumée de cigarette à l'exception de la nicotine (Ashton 2001). Outre le

monoxyde de carbone (CO), on y retrouve des irritants bronchiques, des agents mutagènes, des promoteurs de tumeurs et des carcinogènes. Comme dans le tabagisme, l'inhalation de CO induit une accumulation de carboxyhémoglobine chez les consommateurs chroniques de cannabis, dans des proportions cependant différentes puisque la carboxyhémoglobine est cinq fois plus concentrée après l'inhalation de l'équivalent d'un joint standard de cannabis qu'après consommation d'une cigarette de tabac. De la même manière, la quantité de bitumes inhalés est trois fois plus élevée avec le cannabis qu'avec le tabac (Benson 1995).

Connaître la composition de la fumée de cannabis ne suffit donc pas à dresser son profil de toxicité : d'autres facteurs interviennent, en particulier la façon dont se déroule l'inhalation. Les bouffées intenses et prolongées qui caractérisent la consommation de cannabis entraînent en effet un temps de rétention accru et une meilleure pénétration des substances nocives. De plus, le cannabis se consume à des températures plus élevées que le tabac (Ashton 2001).

L'usage chronique de cannabis expose à un risque de bronchite et d'emphysème (Reece 2009). Trois à quatre joints de cannabis consommés chaque jour induisent une altération de la muqueuse bronchique équivalente à celle induite par une consommation journalière de plus de vingt cigarettes (Benson 1995). Pour ce qui est de la survenue de pathologies chroniques des voies aériennes, le risque, notamment mutagène et cancérigène serait vraisemblablement lié à l'inhalation et à la composition de la fumée plutôt qu'au cannabis lui-même (INSERM (dir.) 2001).

Ces informations sont difficilement accessibles du fait de la consommation souvent associée de cannabis et de tabac. Puisque le cannabis est presque exclusivement consommé sous forme d'herbe aux États-Unis, des études menées dans ce pays pourraient permettre de compléter les connaissances actuelles sur la toxicité respiratoire propre du cannabis. Elles permettraient de s'affranchir en partie des biais liés à la consommation concomitante de tabac, mais pas de l'incertitude sur l'impact des divers produits de coupe utilisés pour la préparation du cannabis.

Il est pour le moment difficile de connaître précisément le risque, mais les données disponibles permettent d'établir que, lors d'un usage chronique, la toxicité pulmonaire globale liée aux modes de préparation et de consommation du cannabis se traduirait par une réaction inflammatoire, un syndrome obstructif et une modification de la perméabilité alvéolaire.

### **3.2.3 Troubles cardiovasculaires**

Les effets cardiovasculaires du cannabis sont décrits depuis le début des années 1970 (Aronow 1975, Benowitz 1975, Graham 1978) et sont aujourd'hui relativement bien connus (Sidney 2002, Bátkai 2009).

En aigu, l'usage de cannabis provoque une augmentation de la fréquence et du débit cardiaque, ainsi que du débit cérébral (Jones 2002). Il se produit également une vasodilatation périphérique : la pré-charge est diminuée, ce qui conduit à la souffrance myocardique et à l'ischémie (Bachs 2001). Cette vasodilatation périphérique est à l'origine de céphalées, d'une hypersudation ou d'hypotensions orthostatiques et a été associé à la survenue de syncopes posturales (Mathew 2003, Mallaret 2005, Nair 2009). Des rapports de cas ont également établi l'existence d'un risque de troubles du rythme cardiaque, avec fibrillations auriculaires paroxystiques, tachycardies ventriculaires, et blocs auriculo-ventriculaires ; ces effets pouvant aboutir au décès (Aryana 2007, Reece 2009). Dans une étude datant de 1974, Aronow montrait que l'effet tachycardisant du cannabis entraînait une diminution de la résistance à l'effort (Aronow 1975).

En chronique, l'usage de cannabis diminue au contraire la pression artérielle et la fréquence cardiaque, et augmente le volume sanguin (Jones 2002). Le mécanisme d'action passerait par une vasodilatation directe par le biais des récepteurs CB<sub>1</sub> exprimés au niveau de l'endothélium vasculaire. Par ailleurs, ces effets pourraient être liés à une action centrale sur les voies sympathiques et parasympathiques (Jones 2002). Le THC induirait une vasoconstriction habituellement masquée par les autres effets du système nerveux autonome, mais pouvant être observées dans certaines conditions pathologiques. Une étude montre que l'anandamide induit une hypotension de l'artère mésentérique à travers un récepteur qui ne serait ni le CB<sub>1</sub> ni le CB<sub>2</sub>, mais selon un mécanisme encore non identifié (Járai 1999). Il a en outre été montré que des dérivés cannabinoïdes pouvaient induire une hypotension chez des souris pourtant KO pour les gènes responsables de la synthèse des récepteurs CB<sub>1</sub> et CB<sub>2</sub>.

En 2009, un cas d'arrêt cardiaque non fatal survenu chez un jeune homme de 15 ans a été attribué à l'utilisation du cannabis (Sattout 2009). D'autres cas de syndromes coronariens aigus ont été publiés (Cappelli 2008, Duchene 2010, Karabulut 2010, Leblanc 2011, Arora 2012). Ces cas viennent compléter l'étude de Mittleman portant sur une cohorte de près de 4000 patients pris en charge pour infarctus du myocarde (IM) et dont les caractéristiques, notamment la consommation de cannabis, ont été comparées : le risque d'IM était plus élevé

dans le groupe exposé au cannabis (Mittleman 2001). Ces résultats ont contribué à l'intégration de l'usage du cannabis dans la liste des facteurs de risque possibles d'infarctus du myocarde (Nawrot 2011). En raison des risques possibles, la fonction cardiaque est strictement surveillée chez les sujets qui prennent part aux études expérimentales avec administration de cannabis (Gorelick 2006).

Par ailleurs, les cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) rapportés dans la littérature (Finsterer 2004, Mateo 2005) ont été complétés ces dernières années par de nombreux travaux (Thanvi 2009, Wolff 2011, 2013, Barber 2013). L'usage du cannabis a récemment été associé à des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, notamment des sténoses multifocales intracrâniennes (Wolff 2011). Une étude cas-témoins confirme ces résultats avec une prévalence plus importante de l'usage de cannabis chez les cas ( $p < 0,04$ ) (Barber 2013). Dans une étude américaine portant sur la survenue d'AVC chez de jeunes adultes abuseurs de cocaïne ou d'amphétamines, le cannabis apparaît comme facteur de risque potentiel d'accident vasculaire ischémique, derrière la cocaïne et le tabac, les autres substances étudiées (amphétamines, alcool et opioïdes) n'y étant pas associées (Westover 2007). Les mécanismes pourraient être divers : une altération des fonctions de régulation du débit sanguin liée à l'hypotension orthostatique et/ou à l'hypertension de repos, un cardioembolisme avec des troubles du rythme cardiaque, une vasculopathie, un vasospasme, une sténose intracrânienne multifocale et un syndrome vasoconstrictif réversible de l'artère cérébrale (Wolff 2013). Le cannabis n'a cependant pas été retrouvé comme facteur de risque isolé dans une étude menée en cardiologie préventive qui a mis en évidence une association forte entre la survenue de complications cardiovasculaires dans la population adulte jeune et des comportements qualifiés de « malsains » tels un régime alimentaire hautement calorique, un tabagisme et l'utilisation de substances illicites (Rodondi 2006). Les données disponibles montrent que l'incidence des AVC chez les jeunes adultes a augmenté au cours des quinze dernières années (Kissela 2012). Elle a récemment été estimée à 5% (de los Ríos 2012), dont 15 à 40% seraient liés à l'usage de drogues illicites, parmi lesquelles le cannabis (Thanvi 2009). Des vasospasmes de l'artère cérébrale ont été décrits, les mécanismes impliqués étant probablement les mêmes que ceux responsables des artérites cannabiques, ou syndromes « Buerger-like » (Reece 2009). En effet, en ce qui concerne les artérites cannabiques, des cas d'ischémie des membres associée au cannabis sont également rapportés dans la littérature (Disdier 2001, Sidney 2002, Cottencin 2010). Une incertitude persiste à propos de l'imputabilité potentielle du cannabis dans la maladie de Buerger car la plupart des cas décrits

dans la littérature présentaient un tabagisme concomitant, et le niveau d'exposition au cannabis n'était pas toujours clairement explicité (Cottencin 2010).

Les mécanismes impliqués dans la survenue des complications cardiovasculaires du cannabis ne sont pas clairement établis et restent soumis à controverse. Des propriétés protectrices ou délétères des dérivés cannabinoïdes à l'égard du système cardiovasculaire ont été alternativement décrites (Joyeux 2002, Ribuot 2005, Michel-Monigadon 2012, Pertwee 2012, Singla 2012). Il existerait une dichotomie des récepteurs cannabinoïdes de type 1 et 2, en particulier vis-à-vis des processus athéromateux (Michel-Monigadon 2012, Singla 2012) ou de la fonction cardiaque (Pacher 2013). Au niveau cardiaque, l'activation des CB1 induit stress et mort cellulaires, et diminue la contractilité alors que celle des CB2 n'a pas de conséquence hémodynamique. Des effets opposés peuvent être observés selon le niveau d'exposition (dose, fréquence et ancienneté de la consommation) et la voie d'administration (Singla 2012). L'existence de diverses pathologies telles que choc hémodynamique, insuffisance cardiaque, cardiomyopathies ou cirrhose hépatique avancée est également un facteur à prendre en compte car elles sont décrites comme activant le système cannabinoïde pour induire hypotension et cardiodépression via les CB1 (Pacher 2013). D'autre part, elles entraîneraient une augmentation du travail cardiaque et de la décharge sympathique en présence de taux élevés de carboxyhémoglobine (Jones 2002). Diverses études ont mis en évidence une excitation du système nerveux sympathique chez plusieurs espèces animales (Jones 2002, Dean 2011). Par ailleurs, les dérivés cannabinoïdes agissent directement sur d'autres facteurs tels le monoxyde d'azote ou les facteurs endothéliaux, et cela pourrait expliquer les différences d'effets du cannabis et du tabac, en particulier l'apparente immédiateté de certains des troubles cardiovasculaires déclenchés par le cannabis (O'Sullivan 2005).

#### **3.2.4 *Autres conséquences***

Les dérivés cannabinoïdes ont un effet orexigène (O'Sullivan 2012, Pertwee 2012). Cependant, cet effet du cannabis sur le comportement alimentaire n'est pas toujours ressenti car il serait masqué par les effets anorexigènes du tabagisme associé. En thérapeutique, l'effet orexigène du cannabis a été mis à profit chez des patients sidéens cachectiques. À l'inverse, le développement d'antagonistes des récepteurs cannabinoïdes de type 1 pour le traitement de l'obésité a récemment conduit à la mise sur le marché puis au retrait du Rimonabant

(Acomplia<sup>®</sup>), commercialisé en France de 2007 à 2008, ce médicament présentant un risque avéré de troubles neuropsychiques avec dépressions sévères et passages à l'acte suicidaire.

Une consommation répétée de cannabis peut engendrer un dérèglement du système endocrinien. Des études ont montré que le cannabis agit directement sur l'hypophyse par l'intermédiaire de récepteurs CB<sub>1</sub> (Cota 2007). Il peut alors induire une diminution de la production de la folliculostimuline (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH) (Gorzalka 2010). Or ces hormones sont impliquées chez la femme dans le développement des follicules ovariens et dans le déclenchement de l'ovulation, et chez l'homme dans la production des spermatozoïdes. Elles conditionnent également la sécrétion de testostérone et d'œstrogènes (Gorzalka 2010). Les dérivés cannabinoïdes, par leurs effets à différents niveaux sur les fonctions reproductives, agissent négativement sur le cycle ovarien (DiBlasio 2013).

Les répercussions cliniques de ces manifestations ne sont que faiblement documentées et les preuves selon lesquelles le cannabis serait responsable d'une hypofertilité restent insuffisantes (Park 2004). Même si les cannabinoïdes agissent sur les gonades, les effets du cannabis sur la reproduction restent à prouver (Park 2004). Les cannabinoïdes traversent la barrière foeto-placentaire et sont de ce fait susceptibles d'agir sur le fœtus. Les données de la littérature vont dans ce sens puisqu'il a été montré que le système cannabinoïde est physiologiquement sollicité au cours de la grossesse et que des récepteurs cannabinoïdes ont été identifiés dans le trophoblaste au stade préimplantatoire et dans le système nerveux central de l'embryon à partir du 14<sup>ème</sup> jour du développement. Ils peuvent ainsi influencer le développement de l'embryon dès les stades précoces, notamment en empêchant l'implantation et en augmentant le risque de survenue d'avortements spontanés. La consommation de cannabinoïdes exogènes peut donc avoir des conséquences délétères sur la grossesse et perturber son déroulement normal (Park 2004). Les données disponibles concernant l'impact du cannabis sur la grossesse se limitent aux données issues d'études épidémiologiques rétrospectives dans lesquelles certaines données telles que l'intensité et la fréquence de consommation sont difficilement accessibles. D'autre part, le mode de vie et les autres facteurs de risques – le tabagisme, par exemple – ne sont pas systématiquement renseignés (Park 2004). Il semble donc difficile de conclure à un quelconque effet tératogène du cannabis. Cependant, certains troubles intra-utérins et néonataux sont plus fréquemment observés chez les consommatrices régulières de cannabis. L'usage de cannabis pourrait donc avoir des répercussions sur le fœtus se traduisant par une fréquence plus élevée des petit poids de naissance, des retards de croissance

intra-utérins (RCIU), des malformations congénitales et des accouchements prématurés (Park 2004). À la naissance, les nouveaux-nés de mères consommatrices régulières de cannabis présentent parfois des troubles du comportement, spontanément régressifs en quelques jours.

### **C) Conclusion**

Les effets liés à l'usage du cannabis dépendent des modalités de consommation, de la voie d'administration et du niveau d'exposition (dose, fréquence et ancienneté de la consommation). En fonction de ces paramètres, les effets observés peuvent être très différents.

Si les risques liés à l'utilisation de cette substance sont décrits, peu de données permettent de les quantifier, notamment chez le sujet jeune. De plus, l'utilisation de cette substance et les risques sanitaires potentiels qu'elle est susceptible d'engendrer restent banalisés par les consommateurs.

Il était donc nécessaire d'évaluer ces risques.

<p>Les travaux que nous avons menés dans ce contexte sont présentés dans le deuxième chapitre de ce manuscrit (partie 2).</p>
---



## **CHAPITRE II**

### **Travaux de thèse**



**Partie 1. Identification des conséquences graves de l'usage de substances psychoactives à partir de différentes sources de données**



# **Partie 1. Identification des conséquences graves de l'usage de substances psychoactives à partir de différentes sources de données**

## *Application de la méthode de capture-recapture*

Publication n°1 :

E. Jouanjus, L. Pourcel, S. Saivin, L. Molinier, M. Lapeyre-Mestre. « Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse ». *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012;21:733-741.

### **1. Questions posées**

- Peut-on améliorer l'exhaustivité des recueils en exploitant les sources d'information hospitalière ?
- Quelle est la fréquence réelle des abus et/ou pharmacodépendances graves dans la région Midi-Pyrénées?
- Quel est le taux de notification des cas d'abus et/ou de pharmacodépendances « graves » en France ?

### **2. Présentation du travail**

#### **2.1. Objectifs**

Le système français d'addictovigilance est parmi les plus efficaces au monde en termes de surveillance de l'abus et de la pharmacodépendance des médicaments, plantes et produits illicites ayant des propriétés psychoactives chez l'Homme (Articles R5132-97 et 98, Annexe 2). Les outils développés par le système français d'addictovigilance sont nombreux (NotS, OPPIDUM, OSIAP, DRAMES, Soumission chimique), mais il reste difficile d'évaluer

l'impact de l'usage de substances à potentiel d'abus sur la morbi-mortalité. L'objectif de ce travail était d'estimer le nombre de complications cliniques graves associées à l'usage de substances psychoactives par la méthode de capture-recapture appliquée aux systèmes existants : 1) la base de données de notification spontanée dans le domaine de l'addictovigilance (système Nots en pharmacodépendance), 2) le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (base de données administrative du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse), et 3) Données de toxicologie à partir de la base de données du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (Analyses toxicologiques réalisées au cours des séjours hospitaliers).

## **2.2. Méthodes**

### **2.2.1 Principe de la méthode de capture-recapture**

La méthode capture-recapture a été développée en écologie pour estimer la taille de populations animales sauvages. À partir de captures successives au cours desquelles les animaux sont comptés, marqués et relâchés, il est possible d'estimer la taille totale de la population. Cette méthode a été étendue à l'épidémiologie et est désormais relativement largement utilisée pour estimer la taille d'une population cible à partir de sources de données incomplètes (c'est-à-dire par exemple le nombre total de cas d'une maladie), ainsi que l'exhaustivité des sources utilisées (Cox 1997, Chao 2001). L'exhaustivité est définie de la façon suivante :

$$\text{Exhaustivité} = N \text{ capturé} / N \text{ théorique}$$

Cette méthode a déjà été appliquée dans le domaine de l'évaluation de la pharmacodépendance, pour estimer la taille de populations d'usagers problématiques de drogues (Larson 1996, Dunn 1999, Lugardon 2006). À notre connaissance, la méthode de capture-recapture à trois sources n'a que rarement été utilisée dans ce contexte (Vaissade 2009).

### 2.2.2 Conditions d'application

Les estimations obtenues à partir d'analyses de capture-recapture sont valables sous certaines conditions (Gallay 2002). En 1999, Hook et Regal ont établi une liste de recommandations pour la transposition de la capture-recapture en épidémiologie (Hook 1999, 2000) et qui peuvent être résumées de la façon suivante :

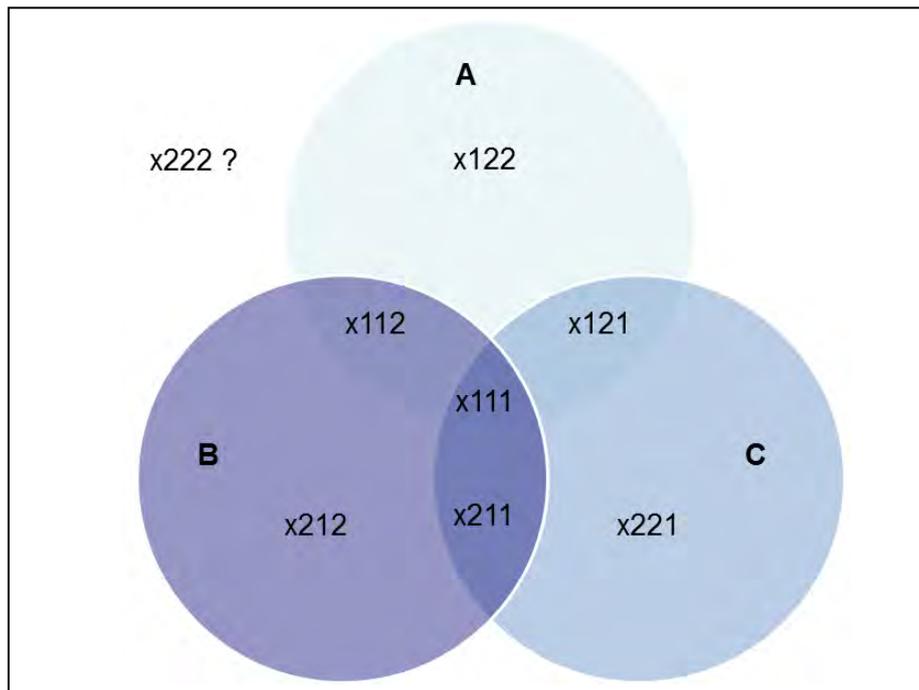
- Tous les cas identifiés doivent être de « vrais » cas.
- Tous les vrais cas communs doivent être identifiés, sur la base d'identifiants uniques communs à différentes sources, ou, à défaut, de plusieurs critères permettant cette identification.
- Les cas identifiés doivent être survenus dans la même zone géographique et à la même période d'étude.
- La population étudiée doit être close, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de mouvement de population dans la zone géographique et pendant la période d'étude.
- Les sources doivent être indépendantes entre elles, c'est-à-dire que l'identification d'un individu dans une source ne doit pas faire varier la probabilité pour ce cas d'être identifié dans une autre source. Une dépendance positive entraîne une sous-estimation de N. Avec plus de deux sources, le nombre total de cas (N) peut être estimé en évaluant statistiquement la dépendance entre les sources par croisements deux à deux puis en regroupant les sources dépendantes (Wittes 1968, 1974), ou à partir de l'utilisation de modèles log-linéaires (Cormack 1992).
- Tous les cas de la population étudiée doivent avoir la même probabilité d'être identifiés dans une même source de données. C'est l'homogénéité de capture des cas. Une capture hétérogène des cas serait donc liée à une probabilité plus élevée de capture en fonction de la présence de certaines caractéristiques (par exemple, l'âge, le genre, la pathologie,...). La présence de variables d'hétérogénéité induit un biais d'estimation de N, qui peut être réduit en stratifiant sur ces variables afin de tenir compte des interactions entre les variables d'hétérogénéité et les sources de données étudiées.

Une analyse de capture-recapture appliquée au domaine de l'addictovigilance présente l'intérêt de permettre l'identification de sujets consommateurs de substances à potentiel d'abus et de dépendance, c'est-à-dire des sujets difficilement détectables par les systèmes d'identification habituels.

### 2.2.3 Analyse de capture-recapture à trois sources

Dans la Figure 9, Les grandeurs  $x_{ijk}$  représentent les effectifs observés dans chaque source A, B ou C respectivement, les indices 1 et 2 correspondant à la présence (1) ou à l'absence (2) dans chacune d'elles.

Lorsque les valeurs de certaines cellules sont faibles ou nulles, l'estimation de N est calculée en ajoutant 1 au nombre de cellules qui apparaissent au dénominateur de l'estimateur, selon la méthode proposée par Hook et Regal (Hook 1997).



**Figure 9. Principe de la méthode capture-recapture à trois sources (A, B, C).**

Les grandeurs  $x_{ijk}$  représentent les effectifs observés dans chaque source. Par exemple,  $x_{121}$  représente les cas retrouvés dans les sources A et C. L'analyse de capture-recapture permet d'estimer le nombre de cas qui n'ont été retrouvés dans aucune des sources ( $x_{222}$ ), et donc le nombre total de cas dans la population étudiée.

2.2.3.1 Croisement des sources 2 à 2

L'indépendance des sources est testée pour chaque combinaison de sources prises 2 par 2 à l'intérieur de la 3<sup>ème</sup>, selon la méthodologie de Wittes (Wittes 1974).

2.2.3.1 Modèles log-linéaires pour l'analyse de capture-recapture

Les modèles log-linéaires permettent de calculer des estimations prenant en compte les dépendances entre les sources ainsi que les variables d'hétérogénéité de capture, à partir du croisement de variables dans un tableau de contingence (Tableau 2). Le modèle log-linéaire est défini comme le logarithme népérien de la fréquence attendue de chaque cellule de ce tableau, la considérant comme une combinaison linéaire d'effets principaux et d'interactions.

**Tableau 2. Tableau de contingence pour l'analyse de capture-recapture à trois sources de données**

		A			
		Oui		Non	
C		B		B	
		Oui	Non	Oui	Non
Oui	Non	$x_{111}$	$x_{121}$	$x_{211}$	$x_{221}$
Non	Non	$x_{112}$	$x_{122}$	$x_{212}$	$x_{222} ?$

N ?

Dans la situation particulière de l'analyse de capture-recapture, le tableau de contingence a une cellule structurellement vide ( $x_{222}$ ) : elle correspond aux cas qui n'ont été identifiés dans aucune des sources, et pour lesquels on attend donc une estimation. La modélisation log-linéaire tient compte de toutes les cellules du tableau sauf celle définie comme structurellement vide. Le modèle complet, pour 3 sources A (i niveaux), B (j niveaux) et C (k niveaux), formant un tableau de contingence  $ijk$  cellules s'écrit :

$$\ln F_{ijk} = \theta + \lambda_i^A + \lambda_j^B + \lambda_k^C + \lambda_{ij}^{AB} + \lambda_{ik}^{AC} + \lambda_{jk}^{BC}$$

avec

$F_{ijk}$  = fréquence attendue pour la cellule donnée  $ijk$  sous le modèle considéré

$\lambda_i^A \lambda_j^B \lambda_k^C$  = effets principaux correspondant à la présence de cas dans chaque source

$\lambda_{ij}^{AB} \lambda_{ik}^{AC} \lambda_{jk}^{BC}$  = interactions d'ordre 2 correspondant à la présence de cas dans les 2 sources indexées

Les valeurs de la cellule  $x_{222}$  sont calculées à partir des formules de Bishop, publiées pour la première fois en 1974 et rééditées récemment (Tableau 3) (Bishop 2007).

**Tableau 3. Formules de Bishop pour l'estimation de  $x_{222}$  et le calcul de  $N$  et sa variance selon le nombre d'interactions entre les sources, dans l'analyse de capture-recapture à trois sources (Gallay 2002)**

Modèle	ddl	Estimateur de $m_{222}$	Variance de $N$
Indépendant	3	$m_{222} = N - N_{obs}$ $N$ est la solution de l'équation $(N - N_1)(N - N_2)(N - N_3) - N^2(N - N)$	$Nm_{222}/(m_{112} + m_{121} + m_{211} + m_{111})$
Interaction A, B	2	$(x_{112} + x_{122} + x_{212})(x_{221})/(x_{111} + x_{121} + x_{211})$	$(m_{222})^2(1/(x_{112} + x_{122} + x_{212}) + 1/(x_{111} + x_{121} + x_{211}) + 1/x_{221} + 1/m_{222})$
Interaction A, C	2	$(x_{121} + x_{122} + x_{221})(x_{212})/(x_{111} + x_{112} + x_{211})$	$(m_{222})^2(1/(x_{121} + x_{122} + x_{221}) + 1/(x_{111} + x_{112} + x_{211}) + 1/x_{212} + 1/m_{222})$
Interaction B, C	2	$(x_{211} + x_{221} + x_{212})(x_{122})/(x_{111} + x_{121} + x_{112})$	$(m_{222})^2(1/(x_{211} + x_{221} + x_{212}) + 1/(x_{111} + x_{121} + x_{112}) + 1/x_{122} + 1/m_{222})$
Interaction (A, B) et (A, C)	1	$(x_{212})(x_{221})/x_{211}$	$(m_{222})^2(1/x_{212} + 1/x_{122} + 1/x_{112} + 1/m_{222})$
Interaction (A, B) et (B, C)	1	$(x_{122})(x_{221})/x_{121}$	$(m_{222})^2(1/x_{221} + 1/x_{122} + 1/x_{121} + 1/m_{222})$
Interaction (A, C) et (B, C)	1	$(x_{212})(x_{122})/x_{112}$	$(m_{222})^2(1/x_{212} + 1/x_{221} + 1/x_{211} + 1/m_{222})$
Interaction (A, B) ; (A, C) et (B, C)	0	$(x_{111})(x_{122})(x_{221})(x_{212})/(x_{121})(x_{112})(x_{211})$	$(m_{222})^2(1/x_{111} + 1/x_{121} + 1/x_{112} + 1/x_{122} + 1/x_{211} + 1/x_{221} + 1/x_{212} + 1/m_{222})$

ddl : degrés de liberté,  $N$  : estimation du nombre total de cas,  $N_{obs}$  : nombre de cas observés,  $m_{222}$  : nombre de cas estimés identifiés par aucune des sources,  $m$  : estimation de chaque cellule selon la présence (1) ou l'absence (2) dans chaque source.

Le modèle retenu est défini comme celui ayant à la fois le moins de termes d'interactions, la plus faible valeur du rapport de vraisemblance ( $G^2$ , "log-likelihood ratio"), étant cohérent avec les résultats des tests d'indépendance de Wittes, et dont les critères d'information sont les plus bas possibles :

- AIC : Akaike information criterion

$$AIC = 2k - 2\ln(L)$$

- BIC : Bayesian information criterion

$$BIC = \chi^2 + k \cdot \ln(n).$$

- DIC : Deviance information criterion

$$DIC = p_D + \bar{D}.$$

Le modèle saturé ( $G^2=0$ ,  $ddl=0$ ) a des critères d'information AIC, BIC et DIC nuls, donc seuls les modèles ayant des critères d'information inférieurs à 0 sont meilleurs que le modèle saturé.

#### **2.2.4 Application**

Nous avons appliqué la méthode de capture-recapture à des données hospitalières recueillies de façon systématique et en routine. Les complications graves de l'usage de substances psychoactives sont définies comme des hospitalisations survenues au CHU de Toulouse en 2007 et 2008 et ont été recherchées dans trois sources de données :

- i) les Notifications Spontanées des abus et pharmacodépendance graves associés à l'usage de substances psychoactives (NotS) rapportées au CEIP-Addictovigilance de Toulouse,
- ii) le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) : Extraction des codes diagnostiques correspondant aux troubles mentaux et du comportement associés à l'usage de substances psychoactives (F11.-F19.),

- iii) les Analyses toxicologiques (ToxCHU) : Sélection des résultats d'analyses positifs pour les substances suivantes : opiacés (y compris la buprénorphine et la méthadone), cannabis, cocaïne, LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), ecstasy et amphétamines.

Les hospitalisations ainsi « capturées » ont ensuite été modélisées (après nettoyage et identification des doublons) pour l'analyse log-linéaire de capture-recapture.

## ***2.2.5 Identification des substances psychoactives : Lesquelles ? Comment ?***

### *2.2.5.1 Codes diagnostiques possibles*

Les diagnostics posés au cours du séjour hospitalier sont enregistrés dans le PMSI sous la forme de codes correspondants à la 10<sup>ème</sup> édition de la classification internationale des maladies (CIM-10).

Nous avons sélectionné les codes CIM-10 du chapitre V correspondants aux « troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives », c'est-à-dire les codes F10 à F19 dont le détail est présenté dans le Tableau 4. Cette codification prévoit la distinction de certaines substances telles que l'alcool, le cannabis ou le tabac, alors que d'autres sont regroupées par classes (ex. les opiacés), avec le risque, dans notre approche méthodologique, de ne pas pouvoir identifier les substances en cause. La même difficulté se présente avec la catégorie « F19. », utilisée pour coder les troubles liés à l'utilisation concomitante d'au moins deux substances psychoactives et donc susceptible d'être fréquemment utilisée dans le PMSI sans que l'on puisse identifier les substances prises.

**Tableau 4. Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives (CIM-10, chapitre V)**

<b>F10.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d' <b>alcool</b>
<b>F11.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d' <b>opiacés</b>
<b>F12.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>dérivés du cannabis</b>
<b>F13.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>sédatifs ou d'hypnotiques</b>
<b>F14.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>cocaïne</b>
<b>F15.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d' <b>autres stimulants, y compris la caféine</b>
<b>F16.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d' <b>hallucinogènes</b>
<b>F17.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>tabac</b>
<b>F18.</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>solvants volatils</b>
<b>F19.*</b>	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de <b>drogues multiples</b> et troubles liés à l'utilisation d' <b>autres substances psychoactives*</b>

\*Cette catégorie doit être utilisée quand au moins deux substances psychoactives sont utilisées, sans qu'il soit possible de déterminer laquelle est principalement en cause dans le trouble. Cette catégorie doit également être utilisée quand la nature exacte de certaines - voire de l'ensemble - des substances psychoactives utilisées est incertaine ou inconnue, de nombreux consommateurs de drogues multiples ne sachant pas exactement eux-mêmes ce qu'ils prennent (WHO 1992).

#### 2.2.5.2 Codes diagnostiques exclus

L'alcool et le tabac sont les seules substances psychoactives licites non médicamenteuses en France. Leurs prévalences de consommations sont élevées, avec 41,3 millions d'usagers actuels et 8,8 millions d'usagers réguliers d'alcool, et 15,8 millions d'usagers actuels et 13,4 millions d'usagers réguliers de tabac (Beck 2011). Elles ne sont pas réglementairement soumises à la notification spontanée. L'article R5132-98 du CSP relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la Pharmacodépendance exclut en effet ces substances du domaine de compétence de l'addictovigilance (Annexe 2) (CSP 2007). L'OMS recommande aux états d'assurer le suivi de toutes les substances psychoactives (y compris non médicamenteuses), à l'exception de l'alcool et du tabac (INCB 2010). Pour ces différentes raisons, nous avons exclu les catégories « F10. » (alcool) et « F17. » (tabac).

La catégorie « F13. » correspond aux troubles mentaux et du comportement associés à l'utilisation de sédatifs ou d'hypnotiques. Les médicaments appartenant à cette classe peuvent être administrés dans le cadre de la prise en charge de patients hospitalisés, et la recherche biologique de ces produits peut être motivée non pas par la suspicion d'une intoxication mais dans un contexte de suivi thérapeutique. Les données portées par cette catégorie diagnostique étant difficilement exploitable sous cette méthodologie, nous avons décidé de l'exclure.

#### *2.2.5.3 Codes diagnostiques utilisés*

Finalement, nous avons travaillé à partir des catégories « F11. », « F12. », « F14. », « F15. », « F16. », et « F18. » (Tableau 4). Afin de nous assurer la meilleure exhaustivité possible, nous avons également sélectionné les hospitalisations portant au moins un code diagnostique correspondant à la catégorie « F19. » (drogues multiples et autres substances psychoactives).

#### *2.2.6 Aspects éthiques et réglementaires*

L'exploration des données du PMSI, données hospitalières nominatives à caractère personnel, nécessite l'approbation du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), puis de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL). Les études que nous présentons ont obtenu ces autorisations (dossier n°909236).

Au-delà de ces contraintes réglementaires, les données du PMSI ne sont pas accessibles directement car sous la responsabilité du Département d'information médicale de chaque établissement de santé. D'un point de vue pratique, la mise en œuvre d'études à partir des données du PMSI n'est pas de celles qu'on improvise.

### **2.3. Résultats**

Au total, 1 509 hospitalisations distinctes ont été capturées en 2007 et 2008 au CHU de Toulouse. La modélisation log-linéaire pour l'analyse de capture-recapture à 3 sources nous a permis d'estimer que le nombre d'hospitalisations associées à l'usage de substances psychoactives s'élevait à 4 744 (IC95%: 4 060 - 5 429) pendant cette période. Les produits les plus fréquemment impliqués étaient les opiacés (34,4%) avec la buprénorphine (10,2%), la méthadone (1,0%) et les « autres opiacés y compris la codéine » (0,3%). Venaient ensuite le

cannabis et la cocaïne respectivement retrouvés dans 19,1% et 13,4% des hospitalisations identifiées.

#### **2.4. Conclusions**

Les données de morbi-mortalité en relation avec l'usage de substances psychoactives restent difficilement accessibles et donc peu quantifiables. D'après ces résultats, le nombre de complications graves associées aux drogues à potentiel d'abus et de dépendance dépasse largement le nombre de complications identifiables par les méthodologies habituelles. Les substances les plus fréquemment retrouvées étaient les opiacés (34,4%), la cocaïne (13,4%) et le cannabis (19,1%).

Le PMSI est de plus en plus fréquemment détourné de son utilisation primaire (outil administratif) au profit d'études pharmacoépidémiologiques. Cette étude montre que le PMSI constitue effectivement une source de données exploitable mais en mesure également les limites avec un taux d'exhaustivité estimé à seulement 22,6%, dont il faudrait tenir compte lors de toute utilisation future du PMSI à des fins pharmacoépidémiologiques.

### **3. Publication**



PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY (2012)

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.3280

## ORIGINAL REPORT

## Use of multiple sources and capture–recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse

Emilie Jouanjus<sup>1,2,3\*</sup>, Laure Pourcel<sup>1,2,3</sup>, Sylvie Saivin<sup>4</sup>, Laurent Molinier<sup>5</sup> and Maryse Lapeyre-Mestre<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Equipe de Pharmacoépidémiologie, Inserm, UMR1027, Toulouse, France<sup>2</sup>Université de Toulouse III, UMR1027, Toulouse, France<sup>3</sup>Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance–Addictovigilance, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France<sup>4</sup>Institut Fédératif de Biologie, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France<sup>5</sup>Département d'Information Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France

## ABSTRACT

**Purpose** Addictive behaviours are often associated with hidden characteristics that are difficult to detect by usual approaches. This study aimed to estimate the incidence of serious drug-related complications by using the capture–recapture method in defined geographical area.**Methods** Hospitalizations with mention of disorders related to drug of abuse were considered serious drug-related complications. We searched these cases in and crossed three sources of data: spontaneous reports of drug of abuse-related disorders called NotS ('Notification Spontanée') collected by the regional addictovigilance centre, computerised hospital database Programme de Medicalisation des Systemes d'Information (PMSI) and toxicological analyses (TA) carried out for hospitalized patients.**Results** In 2007 and 2008, 1509 distinct cases were captured. After data modelling, the estimated number of psychoactive drug-related hospitalizations was 4744 (95%CI= 4060–5429). Most frequent products were opioids (34%), cannabis (19%) and cocaine (13%). 'Multiple drugs' were observed in 26% of cases. The incidence of serious drug-related complications in the area covered should be estimated at 5.7 (95%CI= 5.5–5.9) per thousand 15- to 64-year-old inhabitants. The exhaustiveness of sources were 0.4% (95%CI= 0.2–0.6) for NotS, 11.6% (95%CI= 10.7–12.5) for TA and 22.6% (95%CI= 21.4–23.8) for PMSI.**Conclusions** The 'real' number of cases far exceeds that of cases that can be identified through simple counts. In particular, it confirms the underreporting and even quantifies its magnitude. These results confirm that drug users are frequently hospitalised and require heavy medical management. Moreover, these results show the real although limited advantage of hospitalization database in detecting drug associated disorders in epidemiological studies. Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—drug abuse; capture–recapture; hospital database; PMSI; hospitalization; pharmacoepidemiology

Received 19 December 2011; Revised 13 March 2012; Accepted 16 March 2012

## INTRODUCTION

Psychoactive drugs with potential of abuse comprise illicit drugs as well as medications that may be misused or abused or lead to dependence. Health hazards related to these drugs are well known; however, they can hardly be quantified. The quantification of the risk is a necessary step, which contributes to better understanding of problems linked to drug use and leads to adapted prevention and harm reduction policies.<sup>1</sup> As a consequence, there is a need for improving the detection of drug use disorders.

Currently, the detection of drug-related disorders in France relies on medical health professionals' spontaneous reporting of serious drug abuse and dependence (NotS).<sup>2</sup> This system (in which alcohol and tobacco are not taken into account because specific programs already explore consequences of these products) suffers from underreporting but remains essential to identify signals. In France, information about illicit drug or medication misuse and abuse collected through spontaneous reporting is completed by specific analyses with drug prescription databases (from the French General Health Insurance System) or national periodic studies to investigate misuse or abuse of prescription drugs<sup>3–5</sup> or even 'doctor shopping'.<sup>6</sup> These national studies are the Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de

\*Correspondence to: E. Jouanjus, Equipe de Pharmacoépidémiologie, INSERM UMR1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31073 Toulouse, France. E-mail: emilie.jouanjus@univ-tlse3.fr

E. JOUANJUS ET AL.

leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM), which provides a continuously updated database on drug and dependence use details through the questioning of dependent patients and patients substituted for opiate dependence about their uses;<sup>4,7</sup> the Ordonnances Suspectes avec Indicateur d'Abus Possible (OSIAP), which identifies drugs obtained using falsified prescription in community pharmacies;<sup>4,8</sup> the Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES), which identifies deaths in relation with abuse, misuse, dependence or accidental intake of opiates, cocaine, stimulants, cannabis or hallucinogens through toxicological analyses; and a specific survey exploring which psychoactive drugs are involved in chemical submission.<sup>9</sup> There is no equivalent of such an addictovigilance-specialised network in Europe except in France. However, although dynamic and efficient,<sup>2</sup> this French addictovigilance system is not sufficient to evaluate the effect in terms of clinical complications of drug abuse as directly as the American Drug Abuse Warning Network (DAWN), a public health information system in the United States that monitors drug-related hospital visits in emergency departments.<sup>10</sup> DAWN has no equivalent in Europe, and neither have other American systems that combine multiple data sources such as the Researched Abuse, Diversion and Addiction-related Surveillance (RADARS)<sup>11</sup> or the National Addictions Vigilance Intervention and Prevention Program (NAVIPPRO).<sup>12</sup>

The capture–recapture technique was developed in ecology to estimate the size of wildlife animal populations. During successive captures, animals are counted, marked, released and possibly recaptured. The method has been extended to epidemiology and widely used to estimate the size of a target population based on several incomplete lists of individuals.<sup>13,14</sup> This method has been used to estimate the exact size of population of drug addicts in several locations, showing that it would be useful to investigate this hidden phenomenon.<sup>15–17</sup> The capture–recapture method was shown to give effective estimations under several conditions.<sup>18</sup> All identified cases must be 'real' cases and must have occurred in a defined time and space area, and common cases must be identified. Data sources have to be independent from each other, and all cases must have the same probability of being identified in a given source. Hook and Regal<sup>19,20</sup> have listed 17 recommendations to follow for adequate transposition of the capture–recapture method in epidemiology.

A capture–recapture analysis is worthwhile in the field of drug abuse because it is difficult to easily

identify users and therefore that of users who suffer from drug use, often described as 'problematic drug users'. Besides, drugs of abuse require to be closely surveyed in a fundamentally different way than other pharmaceutical products, and using multiple detection systems to assess them has been recommended and is considered as the current best practice.<sup>21</sup> In the present study, the number of clinical complications associated using legal and illegal psychoactive drugs was estimated in the urban area of Toulouse (France) using a three-datasource-crossing capture–recapture analysis.

## METHODS

### Setting

Study was conducted in the university hospital of Toulouse, France (2856-bed hospital covering a population of 1 118 472 inhabitants).<sup>22</sup> Patients admitted in the context of psychoactive drug use in 2007 and 2008 were eligible for inclusion. Our hypothesis was that hospitalisations related to the use of drugs with a potential of abuse and dependence were the reflect of a serious complication of this use.

### Capture

Three data sources were used to identify eligible hospitalizations.

First source was the Regional Addictovigilance Center [Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance–Addictovigilance (CEIP-A)], which collects cases of drug abuse and dependence reported by health professionals (NotS).<sup>2,5</sup> This list, called R list, included only spontaneous reports referring to cases that had led to hospitalization in Toulouse hospital in 2007 and 2008.

The second source was the computer hospital database Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), in which hospitalizations are merged in standardised hospital discharge summaries. PMSI is now commonly used in France to provide epidemiological data and is particularly helpful to determine the magnitude of newly identified problems, such as in the recent 'mediator file' work.<sup>23</sup> Any hospitalization with diagnosis of 'mental and behavioural disorders due to use of psychoactive drugs' as defined in the *International Classification of Diseases, 10th Revision* and tested previously<sup>24</sup> was considered to indicate a serious psychoactive drug-related disorder, extracted and included. The corresponding diagnosis codes organize drugs into: opioids,

## CAPTURE-RECAPTURE ESTIMATES OF DRUG ABUSE DISORDERS

cannabis, sedative or hypnotics, cocaine, other stimulants, hallucinogens and volatiles solvents (Table 1). For several codes, it is not systematically possible to identify individualized drugs, particularly for those corresponding to the category entitled 'multiple drugs or other psychoactive substances'. The H list was composed of patients such diagnosed when admitted to Toulouse hospital in 2007 and 2008.

The third source was the toxicological laboratory computerized database. Among the toxicological analyses carried out in patients hospitalized to Toulouse hospital in 2007 and 2008, we extracted only those positive for psychoactive drugs. These analyses were used to compile the T list. As in the H list, drugs could not systematically be individualized in the T list. For example, opioids are undistinguishably analysed, except from buprenorphine and methadone. Fentanyl and dextropropoxyphene are not analysed routinely and could not be identified through the T list. Besides, medications may be investigated routinely for medical reasons other than suspicion of toxic intake; for this reason, they were not included.

*Recapture*

After data collection and cleaning, occurrences were identified among patients according to their name, date of birth, days of admission or specific hospitalization number when available in the R list. Specific hospitalization and personal identification numbers were preferred to cross the H and the T lists. Afterwards, the three lists were crossed to discriminate between unique and multiple occurrences and determine numbers of overlaps.

The assessment of uncaptured cases was based on the log-linear regression modelling for capture-recapture analysis. Statistical analysis was performed using SAS<sup>®</sup> 9.2. Final cell counts were performed according to Bishop Formula.<sup>25</sup>

Model selection was based on the 'absolute goodness of fit' method.<sup>26</sup> The best fitted model was defined as best compromise between the lowest log-likelihood ratio or deviance and the lowest Akaike information criterion (AIC) or the lowest Bayesian information criterion (BIC).<sup>27</sup> Dependence among sources was also taken into account and tested among sources taken two-by-two inside the third according

Table 1. Products identified by each data source

Products (ICD-10)*	R list		H list		T list		R-H-T	
	n <sup>†</sup>	% <sup>†</sup>	n <sup>†</sup>	% <sup>†</sup>	n <sup>†</sup>	% <sup>†</sup>	n <sup>‡</sup>	% <sup>‡</sup>
Mental and behavioural disorders due to use of opioids (F11)	14/11	58.3/45.8	323/319	29.9/29.5	288/232	43.6/35.1	575	34.4
Buprenorphine	6/5	25.0/20.8	-	-	165/140	25.0/21.2	170	10.2
Methadone	2/1	8.3/4.2	-	-	17/12	2.6/1.8	17	1.0
Other opioids, including codeine	6/5	25.0/20.8	-	-	106/66	16.0/10.0	5	0.3
Mental and behavioural disorders due to use of cannabis (F12)	7/4	29.2/16.7	208/201	19.2/18.6	132/101	20.0/15.3	319	19.1
Mental and behavioural disorders due to use of cocaine (F14)	1/0	4.2/0	82/77	7.6/7.1	158/115	23.9/17.4	224	13.4
Mental and behavioural disorders due to use of other stimulants (F15)	0/0	0/0	10/10	0.9/0.9	48/24	7.3/3.6	58	3.5
Amphetamin	-	-	-	-	20/5	3.0/0.8	20	1.2
Ecstasy	-	-	-	-	28/15	4.2/2.3	28	1.7
Mental and behavioural disorders due to use of hallucinogens (F16)	2/0	8.3/0	20/19	1.8/1.8	35/16	5.3/2.4	57	3.4
GHB	1/0	4.2/0	-	-	-	-	1	0.1
Ketamine	1/0	4.2/0	-	-	-	-	1	0.1
LSD	-	-	-	-	35/16	5.3/2.4	35	2.1
Mental and behavioural disorders due to use of volatile solvents (F18)	0/0	0/0	5/5	0.5/0.5	0/0	0/0	5	0.3
Mental and behavioural disorders due to use of multiple drug use and use of other psychoactive substances (F19)	0/0	0/0	434/431	40.1/39.8	0/0	0/0	434	26.0
Total	24/21	100/87.5	1082/1072	100/99.1	661/579	100/87.6	1672	100.0

ICD-10, *International Classification of Diseases, 10th Revision*; R list, Spontaneous reports (NotS); H list, hospitalization database; T list, toxicological analyses.

\*Products were identified in the H list through diagnoses coded as 'Mental and behavioural disorders due to use of psychoactive drugs' in ICD-10.

<sup>†</sup>Number or percentage of products identified in each list: Total or including only one product.

<sup>‡</sup>Total number or percentage of products identified in the three lists (multiple occurrences are counted once).

E. JOUANJUS ET AL.

to Wittes' test of independence (when significant, sources are dependent).<sup>28</sup>

Exhaustiveness of sources was defined as the ratio between the number of cases identified in a given source and the total number of cases estimated in the final model.

### Ethics

This study was approved by the consultative committee of data processing in research in the field of health (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé) and by the national data protection committee (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Approval number 909236, 09/08/2009).

## RESULTS

### Capture

Among the 185 cases reported to the regional Addictovigilance centre, 18 corresponded to hospitalizations and made up the R list (Table 2). The H and the T lists were composed of 1072 and 552 hospitalizations, respectively.

Most of the patients were male, with 61.1%, 68.8% and 66.9% of males in the R, H and T lists, respectively (Table 2). Mean age at admission was 29.9, 35.3 and 29.7 in the R, H and T lists, respectively.

Ages ranged from 0 to 78 (R list), from 1 to 94 (H list) and from 0 to 76 (T list). The 20- to 24-year-old age group was the most represented in the R and T lists, whereas the wider 25- to 44-year-old age group preponderated in the H list.

Drugs involved in the R list were opioids (58.3%), cannabis (29.2%), hallucinogens (8.3%) and cocaine (4.2%) (Table 1). The H list principally identified hospitalizations in which the products used were defined as 'multiple drugs' (40.1%) or classified into opioids (29.9%), cannabis (19.2%) or cocaine (7.6%). Hallucinogens, other stimulants and volatile solvents were involved in 20, 10 and 5 hospitalizations, respectively. To finish, the main products identified through the T list were opioids (43.6%), cocaine (23.9%), cannabis (20.0%) and other stimulants (7.3%). The proportion of hospitalizations related to opiates was significantly lower in the H list than that in the two other lists ( $p < 0.0001$ ), that related to cannabis did not vary among the three lists ( $p = 0.4619$ ) and that related to cocaine was significantly higher in the T list than that in the two others ( $p < 0.0001$ ).

Thirty-eight percent of hospitalizations identified in the H list were admissions to emergency units (Table 3). Among the remaining 62%, the majority involved medical services (83%; 619/747). In the T list, 48% of hospitalizations were admissions to emergency units. Among the remaining 52%, only one involved surgical services (0.4%; 1/255).

Table 2. Distribution by gender and age

	R list*		H list*		T list*		R-H-T†	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Year								
2007	11	61.1%	469	43.8%	272	49.3%	689	45.7%
2008	7	38.9%	603	56.3%	280	50.7%	820	54.3%
Gender								
Male	11	61.1%	737	68.8%	369	66.8%	1028	68.1%
Female	7	38.9%	335	31.3%	183	33.2%	481	31.9%
Age (years)								
<15	3	16.7%	8	0.7%	45	8.2%	51	3.4%
15-24	4	22.2%	212	19.8%	160	29.0%	339	22.5%
25-34	6	33.3%	340	31.7%	175	31.7%	472	31.3%
35-44	2	11.1%	335	31.3%	124	22.5%	432	28.6%
45-54	2	11.1%	110	10.3%	33	6.0%	136	9.0%
55-64	0	0.0%	40	3.7%	13	2.4%	51	3.4%
>65	1	5.6%	27	2.5%	2	0.4%	28	1.9%
Mean (years)	29.9		35.4		29.7		33.6	
SD	17.7		12.1		12.1		12.6	
Median	29.6		34.4		29.5		32.6	
Total	18	100%	1072	100%	552	100%	1509	100%

n, number of occurrences; R list, Spontaneous reports (NotS); H list, hospitalization database; T list, toxicological analyses.

\*Occurrences captured in each list.

†Total occurrences captured (multiple occurrences are counted once).

CAPTURE-RECAPTURE ESTIMATES OF DRUG ABUSE DISORDERS

Table 3. Services involved in hospitalizations identified through the H and the T lists, taken alone (H, T) or together (HT)

	H		T		HT	
	n	%	n	%	n	%
Emergency units	463	38.3%	236	48.1%	141	65.6%
Other services						
All	747	61.7%	255	51.9%	74	34.4%
Medical	619	51.2%	254	51.7%	71	33.0%
Surgical	128	10.6%	1	0.2%	3	1.4%
Total	1210*	100%	491*	100%	215*	100%

n, number of hospitalizations; H, H list (hospitalization database); T, T list (toxicological analyses).

\*Each hospitalization may correspond to several services; thus, totals exceed the number of hospitalizations identified in each list.

Three hospitalizations overlapped in the three lists. Consequently, after they were crossed, the three data sources enabled capturing 1509 cases.

Captured patients were 33.6 years old (mean age at admission). They were male at the rate of 68.1% (Table 2). Drugs captured in the three lists were opioids (34.4%), cannabis (19.1%) and cocaine (13.4%) (Table 1). Multiple drugs, the undistinguishable drug category extracted from the H list, represented 26.0% of the drugs identified. Hospitalizations identified in both the H and the T lists were mainly observed in emergency units (66%, 141/215) and in medical services (33%, 71/215), whereas only a few (1.4%) concerned surgical services (Table 3).

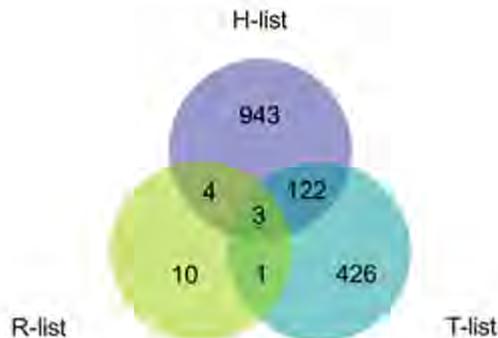


Figure 1. Numbers of hospitalizations captured in the three lists (R, H and T) and numbers of overlaps

Overlaps

Multiple occurrences were picked out to avoid double counting during data crossings: there were 4, 7 and 125 common cases identified between R and T, R and H, and H and T lists, respectively (Figure 1).

Capture-recapture. Independence among sources taken two-by-two inside the third<sup>28</sup> emphasised positive dependence between the R and H and the R and T lists (OR=10.5, 95%CI=1.1–101.6 and OR=5.8, 95%CI=1.3–26.2, respectively), whereas the H and the T lists were independent (OR=7.5, 95%CI=0.6–95.4).

The log-linear regression modelling for the capture-recapture method resulted in a model that encompasses interaction between the R and the H lists (model 5, Table 4). The estimated number of hospitalizations related to drug use in the university hospital of Toulouse was 4744 (95%CI=4060–5429).

The exhaustiveness levels of the spontaneous report data source, hospitalization database and toxicological analysis database were 0.4% (0.2–0.6), 22.6% (21.4–23.8) and 11.6% (10.7–12.5), respectively (Table 5). The three statistically differed from each other (p < 0.0001). The combination of H and T lists was that closest from the three sources of combination (31.6% vs 31.8%).

Table 4. Log-linear analysis and models to estimate the number of psychoactive substance abuse-related hospitalizations

no.	Psychoactive substance related-hospitalisations Description	n	95%CI (n)		Deviance	df	AIC	BIC
			Inf limit	Sup limit				
1	R H T RH RT HT	26202	-36816	89220	0.0000	0	49.6378	49.2592
2	R H T RH RT	4801	4096	5505	2.8067	1	50.4445	50.1200
3	R H T RH HT	5768	-2999	14535	4.3686	1	52.0065	51.6819
4	R H T RT HT	3866	1127	6606	4.9721	1	52.6099	52.2854
5	R H T RH	4744	4060	5429	4.4435	2	50.0813	49.8109
6	R H T RT	4703	4034	5372	5.2308	2	50.8686	50.5982
7	R H T HT	3373	1636	5110	5.5511	2	51.1889	50.9184
8	R H T	4652	3995	5309	6.7805	3	50.4183	50.2019

df, degrees of freedom; Inf, inferior; Sup, superior. R, H or T are the three lists taken alone: R list (NotS), H list (Hospital database) or T list (Toxicological analyses), respectively. RH, RT or HT are the interactions between the corresponding lists.

E. JOUANJUS ET AL.

Table 5. Exhaustiveness of data sources

Data source	n	E	95%CI (E)	
			Inf limit	Sup limit
R list	18	0.4%	0.2%	0.6%
H list	1072	22.6%	21.4%	23.8%
T list	552	11.6%	10.7%	12.5%
R list, H list	1084	22.8%	21.7%	24.0%
R list, T list	566	11.9%	11.0%	12.9%
H list, T list	1499	31.6%	30.3%	32.9%
R list, H list, T list	1509	31.8%	30.5%	33.1%

Results are given for the the three lists taken alone or in their different possible combinations.

E, exhaustiveness; Inf, Inferior; n, number of hospitalizations counted; Sup, superior; R list, Spontaneous reports (NotS); H list, Hospitalization database; T list, Toxicological analyses.

## DISCUSSION

### Main results

The estimated number of hospitalizations related to drug use in Toulouse university hospital was 4744 (4060–5429) and the corresponding incidence in urban area was 4.2 (4.1–4.4) per thousand inhabitants. The exhaustiveness values of the spontaneous report, hospitalization database and toxicological analysis data sources were 0.4% (0.2–0.6), 22.6% (21.4–23.8) and 11.6% (10.7–12.5), respectively.

### Explanations

Only a few overlaps were observed, particularly in the R list. This is commonly observed in studies in which several exclusive samples are crossed: it provides biased estimations and leads to overestimates. In our study, it should be more probably due to the paucity of spontaneous reports, therefore confirming the well-known underreporting of cases. Underreporting is major, notably as illicit drugs are concerned, because health professionals remain insufficiently aware of the necessity of reporting somatic complications.<sup>24</sup> Besides, NotS are collected by the Addictovigilance Centre (CEIP-A) that is part of the hospital: it seems obvious that NotS at least partly matches hospital and toxicological databases. NotS are often collected by CEIP-A residents, who are more likely to be informed of well-documented cases. Logically, those are also accurately recorded in hospitalization database. Thus, a record bias is introduced. Moreover, few hospitalizations could be identified through NotS, thus making any attempt of explanation unworthy.

The H list counted 943 hospitalizations identified in none of the other data sources. This can be partly

explained because hospitalization database recording is inescapable for the hospital services to quantify their activity, which should logically imply the exhaustiveness of this data source. Actually, only a few hospitalizations recorded in hospitalization database were also recorded in NotS as could be expected insofar as NotS are known to be underreported.<sup>24</sup> Besides, qualitative difference was observed among the complications identified in hospitalization database and in NotS, with very distinct types of disorders observed in each.<sup>14</sup> Similarly, it is not surprising to have cases recorded in the hospitalization database but not in toxicology: many spontaneously acknowledged drug uses do not require to be objectively confirmed to improve the medical management of patients. Moreover, extraction from toxicological database consisted in keeping the positive analyses only. The 122 hospitalizations recorded in both the H and the T lists are consistent with these comments.

The 426 hospitalizations uniquely identified in the T list highlight the fact that hospitalizations related to drug use can omit mentioning such diagnosis in hospitalization database, even if toxicological analyses were carried out during the corresponding hospital stay. Hypothesis according to which there might be false-positives must be dismissed. Indeed, these are hospitalized patients and thus extremely unlikely inclined to adulteration. It would have been different for patients admitted in drug-specific consultations, but these were excluded. Among hospitalizations identified in the T list only, there were as many admissions to emergency units as to other medical services. As could be expected, admissions to surgical services were marginal ( $n=1$ ). Hospitalizations identified in both the H and the T lists mainly corresponded to admissions to emergency units (65.6%), whereas hospitalizations identified in the H list only mainly corresponded to admissions to other medical or surgical services (61.7%). This probably results from the fact that specific disorders may require to be diagnosed in specialized services. Besides, hospitalization database does not cover psychiatric emergency services unlike toxicology, which thus represents a valuable tool in such systematic identifications.

### Internal validity

*Assumptions.* One of the main required assumptions in the capture–recapture procedure is that

## CAPTURE-RECAPTURE ESTIMATES OF DRUG ABUSE DISORDERS

population is considered to be closed.<sup>18</sup> Here, the capture-recapture estimates could be generated only for the area covered by Toulouse university hospital, the regional hospital centre. It has the highest possible reception and treatment capabilities for patients, and patients who suffer from serious drug-related reactions are unlikely to be admitted to another hospital. Therefore, although our procedure suffers from weaknesses and may not identify all the population targeted, the most serious events could be captured.

Another initial assumption was that of truly independent data sources, which is difficult to assess in epidemiological capture-recapture analyses. It means that patients identified in a database can be over-represented in at least one of the others. For example, patients recorded in hospitalization database may be more likely to be analysed for toxic intake. The question would be to appraise whether cases are more likely to be reported when recorded in hospitalization or in toxicological databases and conversely. This would underestimate the population targeted. Dependence among sources was taken into account in the final model chosen.

*Capture-recapture.* The log-linear regression modelling for the capture-recapture method encompassed interaction between the R and the H lists (model 5, Table 4). This model partly cohered Wittes' test of independence, in which two interactions appeared (model 2), but only one overlap between the R and T lists cannot reasonably be considered an interaction. Besides, model 5 presented lower values of both information criteria (AIC and BIC). Moreover, the final estimation of  $n$  was slightly lower in model 5 than that in model 2, and a potential underestimation was favoured.

Data indicate that when at least three samples are crossed, classical biases related to the capture-recapture method can be limited.<sup>18</sup> Here, crossing three data sources improved the accuracy of estimates, especially as hospitalization database enhanced exhaustiveness of the data provided by both the toxicological laboratory and the spontaneous reports taken alone. This is particularly true in the latter case, where the underreporting is decreased. It confirms the high potential of hospitalization database in epidemiological studies, the generalised use of which has recently been studied.<sup>29</sup> Hospital administrative data lack quality, especially

in diagnosis coding, but noteworthy improvements appeared since 2007. Nevertheless, hospitalization database is far from being exhaustive by itself with only 22.6% of cases recorded in the H list.<sup>30,31</sup> Hospital administrative data source should not be considered as the definite answer to the issue of drug-related adverse events detection but as a strong work tool. Moreover, although both toxicological analyses and hospitalization database extracts refer to hospitalizations at the university hospital of Toulouse, they should not be considered as redundant. Our results contribute to confirm the independence of these sources *vis-à-vis* each other.

As long as well-fitted algorithms for case identification are used and considering that capture-recapture analyses can be processed at no cost, we can reasonably envisage to systematise the data collection and to establish regularly repeated estimations of drug-related complications. However, administrative evolutions may lead hospital services towards changes in their data recording habits, which may modify the population captured. Then, it would be mistaken to liken them to changes in the targeted population of hospitalized drug users.

*Products.* Drugs observed among the 1509 hospitalizations captured were mainly opioids (34.4%), cannabis (19.1%) and cocaine (13.4%). This distribution cohered that observed in the three lists taken separately. Multiple drugs remained undistinguishable in the H list and represented 26.0% of all drugs identified.

Opioids extracted from the toxicological database included buprenorphine, methadone and other nonindividualizable opioids such as codeine. More broadly, toxicological analyses performed for medications may stem from routine examinations performed according to specific medical criteria. Consequently, medications such detected were also excluded from the three lists. Considering the large amount of drugs used for purposes other than those for which they were originally designed, this represents a limitation in our final estimations of the damage caused by drug use.

#### *External validity*

In Toulouse, France, the use of the capture-recapture method to assess the complications associated using legal and illegal psychoactive drugs is recommended because the method is considered appropriate at a local level.<sup>17</sup>

E. JOUANJUS ET AL.

The number of problematic drug users in the Toulouse area has recently been estimated to be 5400 (95%CI = 4300–6900), although the populations targeted and the indicators chosen were different.<sup>32</sup> In that study, problematic drug users were investigated through specialised drug addiction treatment centres and low-threshold services, general practitioners and the repressive central office for illicit drug trafficking. This is somewhat distant from the specific clinical effect of drug abuse and must be considered as so. In our study, the population was restricted to subjects with clinical complications related to drug use. Among the marginalised, there are regular drug users who suffer from their use but may be extremely unlikely to be identified because they hardly approach health providers. Nevertheless, focusing on drug-related complications obviously implies underlying drug uses, which may not be inevitably problematic and the methodology previously used would not have detected them.

The estimation of 4744 potential complications related to drug use led to estimate the corresponding prevalence risk rate at 5.7 (5.5–5.9) per thousand inhabitants aged 15 to 64 years old in the area covered by the university hospital of Toulouse, the fourth most densely populated French city.<sup>33</sup> Although probably underestimated considering the abovementioned reasons, this rate is higher than previous estimates of the prevalence of problematic drug uses in France, which ranged between 3.9 and 4.7 per thousand, depending on the methodology used.<sup>34</sup> Therefore, this rate is consistent with other national prevalence estimates; on average, the prevalence of drug use disorders was estimated to range between 0.3% and 2.9% among the European countries studied. Our results tend to show similar incidence.

## CONCLUSION

The capture–recapture method seemed appropriate to quantify the serious complications of drug use, whereas a nonnegligible part of the population targeted would remain inaccessible. The modelling of three data source crossing provided a relevant estimate that may be used as the reference number of disorders related to psychoactive substance use. Using three source capture–recapture modelling entailed more powerful estimations and improved their accuracy. The three sources shown complementary potencies even if the spontaneous report

cases seemed insufficient, which confirmed the well-known underreporting of drug abuse and dependence. However, there were few cases, and this may have somehow distorted the results. Moreover, medication drugs could not be included in the study. Extending the method should enable us to include drug medications in our next estimates. The number of complications associated with psychoactive drugs should be all the more enhanced.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest. This work was part of Emilie Jouanjus' studies towards a PhD degree at Toulouse University.

## KEY POINTS

- Hospital administrative databases such as the French PMSI are now widely used in epidemiological studies to assess the prevalence on the burden of several diseases but rarely in the field of drugs with potential of abuse.
- The capture–recapture method, which was developed in ecology to estimate the size of wildlife animal populations, is now widely used in epidemiology to estimate the size of a target population from several incomplete lists of individuals.
- The number of hospitalizations related to psychoactive drugs with potential of abuse in the university hospital of Toulouse was estimated to be 4744 (95%CI=4060–5429) in 2007 and 2008, and the incidence was 4.2 (95%CI 4.1–4.4) per thousand inhabitants in the corresponding geographical area.
- The exhaustiveness of hospitalization database (22.6%, 95%CI= 21.4–23.8) was relatively higher than those of the other data sources studied but remained low in absolute numbers, indicating that administrative hospital databases are valuable but not sufficient pharmacoepidemiological tools.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support was provided by the French Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et Toxicomanies and by the French drug agency Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. The funding organizations did not interfere in any step of the study. Results have never been published or presented elsewhere.

## CAPTURE-RECAPTURE ESTIMATES OF DRUG ABUSE DISORDERS

## REFERENCES

- Art. R5132-112 of the French Public Health Code [French]. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidSectionTA=LEGISCTA000006196622&cidTexte=LEGITEXT000006072665> [19 December 2011].
- Baumeville M, Daveluy A, Maurain C, Bégaud B, Haramburu F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992–2007. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; **23**(3): 345–349.
- Frauger E, Pauly V, Natali F, et al. Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008. *CNS Drugs* 2011; **25**(5): 415–424.
- Frauger E, Pauly V, Pradel V, et al. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2011; **25**(5): 633–641.
- Pauly V, Frauger E, Pradel V, et al. Monitoring of benzodiazepine diversion using a multi-indicator approach. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; **26**(5): 268–277.
- Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using «doctor shopping» as an indicator. *CNS Drugs* 2010; **24**(7): 611–620.
- Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Sammarco JL, Lagier G. Observation of psychoactive substance consumption: methods and results of the French OPPIDUM programme. *Eur Addict Res* 2001; **7**(1): 32–36.
- Boeuf O, Lapeyre-Mestre M. Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf* 2007; **30**(3): 265–276.
- Djezzar S, Questel F, Burin E, Dally S. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int J Legal Med* 2009; **123**(3): 213–219.
- Cai R, Crane E, Poneleit K, Paulozzi L. Emergency department visits involving nonmedical use of selected prescription drugs in the United States, 2004–2008. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; **24**(3): 293–297.
- Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Muñoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007; **8**(2): 157–170.
- Butler SF, Budman SH, Licari A, et al. National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; **17**(12): 1142–1154.
- Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. The applications of capture-recapture models to epidemiological data. *Stat Med* 2001; **20**(20): 3123–3157.
- Montastruc J-L, Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Lapeyre-Mestre M. Use of the capture-recapture method to assess the frequency of «serious» adverse drug reactions: experience of Toulouse University Hospital. *Bull Acad Natl Med* 2008; **192**(2): 421–430, discussion 430–1.
- Cox S, Shipley M. Counting the uncatchable? An epidemiological method for counting drug misusers. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997; **32**(1): 9–23.
- Dunn J, Ferré CP. Epidemiological methods for research with drug misusers: review of methods for studying prevalence and morbidity. *Rev Saúde Pública* 1999; **33**(2): 206–215.
- Larson A, Bammer G. Why? Who? How? Estimating numbers of illicit drug users: lessons from a case study from the Australian Capital Territory. *Aust N Z J Public Health* 1996; **20**(5): 493–499.
- Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002; **50**(2): 219–232.
- Hook EB, Regal RR. Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. *J Clin Epidemiol* 1999; **52**(10): 917–926, discussion 929–33.
- Hook EB, Regal RR. On the need for a 16th and 17th recommendation for capture-recapture analysis. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**(12): 1275–1276.
- Dart RC. Monitoring risk: post marketing surveillance and signal detection. *Drug Alcohol Depend* 2009; **105**(Suppl 1): S26–S32.
- Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Les 30 premières aires urbaines. INSEE, 2011. [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=99&ref\\_id=estim-pop](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=99&ref_id=estim-pop) [19 December 2011].
- Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-control Study. *PLoS One* 2010; **5**(4): e10128.
- Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol* 2011; **71**(5): 758–765.
- Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. Estimating the size of a closed population. Discrete multivariate analysis: theory and practice. MIT Press: Cambridge, Massachusetts, 1975, 227–256. 557pp.
- Regal RR, Hook EB. Goodness-of-fit based confidence intervals for estimates of the size of a closed population. *Stat Med* 1984; **3**(3): 287–291.
- Chen M-H, Huang L, Ibrahim JG, Kim S. Bayesian Variable Selection and Computation for Generalized Linear Models with Conjugate Priors. *Bayesian Anal* 2008; **3**(3): 585–614.
- Wittes JT, Colton T, Sidel VW. Capture-recapture methods for assessing the completeness of case ascertainment when using multiple information sources. *J Chronic Dis* 1974; **27**(1): 25–36.
- Olive F, Gomez F, Schott A-M, et al. Critical analysis of French DRG based information system (PMSI) databases for the epidemiology of cancer: a longitudinal approach becomes possible. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011; **59**(1): 53–58.
- Kane-Gill SL, Van Den Bos J, Handler SM. Adverse drug reactions in hospital and ambulatory care settings identified using a large administrative database. *Ann Pharmacother* 2010; **44**(6): 983–993.
- Katznelson R, Djajani G, Tait G, et al. Hospital administrative database underestimates delirium rate after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2010; **57**(10): 898–902.
- Vaissade L, Legleye S. Capture-recapture estimates of the local prevalence of problem drug use in six French cities. *Eur J Public Health* 2009; **19**(1): 32–37.
- Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Estimation de la population au 1er janvier par région (1990–2010), département (1990–2009), sexe et âge (quinquennal, classes d'âge). INSEE, 2011. [http://insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=NATTEF01203](http://insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATTEF01203) [19 December 2011].
- Rehm J, Room R, van den Brink W, Kraus L. Problematic drug use and drug use disorders in EU countries and Norway: an overview of the epidemiology. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; **15**(4): 389–397.



#### 4. Discussion, implications et actions menées

Les données de morbi-mortalité en relation avec l'usage de substances psychoactives restent difficilement accessibles et donc peu quantifiables. Les hospitalisations liées à l'abus de substances sont estimées à 5,7 pour 1 000 habitants de la région toulousaine d'âge compris entre 15 et 64 ans. Le nombre de complications graves associées aux drogues à potentiel d'abus et de dépendance, estimé à 4 744 (IC95% : 4060-5429), dépasse largement le nombre de complications identifiées par les méthodologies habituelles (ici, 1 509). Les substances les plus fréquemment retrouvées étaient les opiacés (34,4%), la cocaïne (13,4%) et le cannabis (19,1%). Ces résultats ont été obtenus à partir de l'exploration de données habituellement recueillies en routine, par l'application d'une méthodologie éprouvée par ailleurs et donc de mise en œuvre simple, à bas coût, et répétable.

Les conséquences graves de l'usage de substances psychoactives restent des événements peu fréquents voire rares, et de plus, la sous-notification est constante non seulement pour les NotS, mais pour tous les outils du système d'Addictovigilance. Preuve en sont les taux d'exhaustivité des deux autres sources de données exploitées, respectivement égales à 11,6% (IC95% : 10,7-12,5) et à 22,6% (IC95%=21,4-23,8) pour la toxicologie et le PMSI. Le PMSI est la source de données qui présente la meilleure exhaustivité, mais ne saurait être considérée comme solution définitive. Ce constat renforce l'idée selon laquelle, bien que pertinente, toute utilisation « détournée » des données du PMSI, tout au moins dans le champ de la pharmacodépendance, doit tenir compte de ses limites en adaptant les hypothèses de départ et la méthodologie, qui sont à reconsidérer systématiquement. D'autre part, le PMSI comme les analyses toxicologiques, plus exhaustives, ne permettent pas de renseigner aussi précisément les caractéristiques cliniques clés et notamment le motif et le comportement d'usage. Les codes diagnostiques sont parfois trop imprécis, comme par exemple celui correspondant aux troubles mentaux et du comportement associés à l'utilisation d'opiacés (« F11. ») qui ne permettent pas de distinguer les médicaments morphiniques, l'opium, l'héroïne, les médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, etc. Par exemple, d'après cette étude, les opioïdes interviennent pour 34% des complications observées, dont une grande partie est identifiée par le PMSI, qui ne permet donc pas d'identifier les différentes substances. Cette distinction peut être faite à partir des deux autres sources de données : après modélisation, la buprénorphine apparaît comme étant la plus fréquemment impliquée, avec plus de 10% des complications observées. Par définition, et pour les mêmes raisons, les diagnostics de troubles mentaux et du comportement associés à l'utilisation de « drogues

multiples » et d'autres substances psychoactives (« F19. ») ne permettent pas d'identifier les substances consommées et constituent de ce fait une autre faiblesse des données du PMSI.

Du point de vue de la robustesse des sources de données utilisées, ces résultats nous permettent d'abord de confirmer l'insuffisance du système NotS et ses failles, notamment en quantifiant l'ampleur de la sous-notification en addictovigilance, que nous avons estimée à 99.6% (IC95% : 99,4-99,8). Cependant, ils confirment également l'utilité des informations issues de cette source de données. Les effectifs sont évidemment très faibles, mais plus de la moitié des NotS retenues (10/18, 55,6%) n'étaient retrouvées ni dans le PMSI ni dans la base d'analyses toxicologiques du CHU. La sous-notification en addictovigilance peut schématiquement s'expliquer par : 1) le caractère chronophage de l'acte de notification avec parfois pour les professionnels de santé la crainte de s'exposer à des difficultés administratives, 2) la difficulté liée à l'établissement d'un lien entre le tableau clinique et la prise de la substance. Ces points sont bien entendu communs avec le domaine de la pharmacovigilance à la différence que la prise de produits addictogènes (médicamenteux ou non) n'est pas forcément avouée par les patients, d'où la double difficulté pour le clinicien qui ne sait pas forcément que son patient est exposé à une substance de faire le lien avec cette dernière, à condition de savoir que l'effet qu'il observe peut être dû à cette substance... Bien qu'obligatoire, l'exercice de la notification spontanée reste difficile dans le domaine de la pharmacodépendance. Cependant, ce travail illustre le fait que les NotS permettent de repérer des cas passés à travers des autres sources possibles : elles doivent être considérées en tant que telles, initiatrices de signaux, ces derniers permettant de déclencher d'autres dispositifs mieux à même de mesurer l'impact de ce signal, de le comprendre, et éventuellement d'alerter et de proposer des mesures (réglementaires et de prévention).

## **5. Perspectives**

Cette application de la méthode de capture-recapture aux données du PMSI a permis d'obtenir des résultats probants pour l'identification des problématiques en lien avec la prise de substances psychoactives. Elle évalue le risque associé aux substances à potentiel d'abus sur les plans qualitatif et quantitatif dans le cadre de l'hospitalisation.

Nous n'avons pas résolu le problème des difficultés (notamment administratives) susceptibles de se présenter pour mener à bien de façon systématique et continue une approche du type capture-recapture.

Cependant, ces résultats nous encouragent à poursuivre dans la perspective de la mise en place de cette méthodologie en routine dans chaque établissement de santé, afin de permettre la prise de décision spécifiquement en rapport avec ces problématiques locales, selon une périodicité et un rythme qui restent à définir. Cette méthodologie devrait en effet permettre une identification systématique des hospitalisations liées à la prise de substances psychoactives au travers du codage PMSI, en complément du système de notification spontanée, pour assurer en continu une surveillance de l'incidence (globale ou par produit) de ces complications.

À terme, cette approche devrait contribuer à améliorer les pratiques de prise en charge thérapeutique des patients concernés. Les retours d'information auprès des établissements devraient permettre de sensibiliser les professionnels en faisant progresser la culture du risque.

Pour compléter notre analyse :

- Nous envisageons de rechercher les codes diagnostiques posés, et d'analyser les combinaisons de diagnostics (principaux, associés, et reliés). Cet axe de recherche fera l'objet de travaux ultérieurs qui devraient nous permettre de préciser notre algorithme pour une utilisation optimale des données du PMSI.
- Nous avons confronté ces résultats avec le contenu des dossiers médicaux correspondants. C'est ce que nous avons fait dans le cadre d'une étude portant sur l'analyse des hospitalisations en lien avec l'utilisation du cannabis, identifiées à partir des données du PMSI, et dont les résultats sont présentés dans la partie 2 du présent chapitre.



## **Partie 2. Identification des évènements indésirables graves de l'usage du cannabis**



## Partie 2. Identification des évènements indésirables graves de l'usage du cannabis

### A) Utilisation de la base de données hospitalière (PMSI)

Publication n°2

Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. « Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases ». Br J Clin Pharmacol. 2011; 71 (5): 758–65

#### 1. Questions posées

- Les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), base de données administrative de l'hôpital, peuvent-elles être utilisées pour identifier les abus et/ou pharmacodépendances « graves » dans le champ de l'évaluation de la pharmacodépendance ?
- Quels sont les motifs d'hospitalisation associés à l'usage du cannabis ?

#### 2. Présentation du travail

##### 2.1. Objectifs

Malgré une forte prévalence de consommation, les complications graves de l'usage du cannabis sont peu connues, décrites et étudiées, particulièrement en termes de complications somatiques. L'objectif de ce travail était d'évaluer les effets indésirables graves associés à l'usage du cannabis, et d'estimer le risque annuel correspondant pour les consommateurs, dans le grand Toulouse et la région Midi-Pyrénées.

## **2.2. Méthodes**

Il s'agit du premier travail réalisé dans le cadre de cette thèse. Cette analyse constitue en effet le préalable de faisabilité à l'analyse régionale de capture-recapture déjà présentée précédemment.

Nous avons réalisé une étude transversale à partir des hospitalisations survenues au CHU de Toulouse (2 870 lits) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2007. Ces hospitalisations ont d'abord été identifiées par extraction à partir de la base de données hospitalière du PMSI, en sélectionnant les codes diagnostiques correspondant à des troubles mentaux et du comportement associés à l'usage de « cannabis » ou de « drogues multiples » (codes CIM-10 : F12. et F19., seuls ou en association). La réalité de ce diagnostic a ensuite fait l'objet d'une vérification systématique par confrontation avec les informations mentionnées dans les courriers de sortie et les résultats d'analyses toxicologiques disponibles. Finalement, les hospitalisations ont été incluses à chaque fois qu'une relation entre la prise de cannabis et le motif d'hospitalisation a pu être établie. Ce sont ces hospitalisations qui ont fait l'objet de l'analyse descriptive.

## **2.3. Résultats**

Nous avons inclus 224 hospitalisations correspondant à 200 patients et 619 effets indésirables (EI), dont un décès. Les troubles psychiatriques concernaient 57,7% des patients et représentaient 19,2% des EI. Les autres complications les plus fréquemment observées concernaient le système nerveux central et périphérique (15,8%), appartenaient à la catégorie des termes spécifiques d'intoxication (12,1%), ou étaient des troubles des systèmes respiratoire (11,1%), cardiovasculaire (9,5%) et gastro-intestinal (8,9%). Parmi les complications cardiovasculaires, nous avons relevé 4 accidents vasculaires cérébraux dont 2 présentaient des caractéristiques très proches et survenus chez des hommes âgés de 26 et 28 ans, usagers de cannabis sans autre facteur de risque cardiovasculaire personnel ou familial identifié.

En 2007, l'incidence de ces complications associées au cannabis était comprise entre 1,4 (IC95% : 1,1-1,8) et 3,2 (IC95% : 2,5-3,9) pour 1 000 usagers réguliers de cannabis dans la région Midi-Pyrénées.

#### **2.4. Conclusions**

Le risque lié à l'utilisation du cannabis n'avait jamais été quantifié, en particulier pour ce qui concerne les complications somatiques. Cette étude fournit des pistes pour l'amélioration des processus d'identification de cas à partir de la base de données hospitalière du PMSI. D'autre part, en décrivant les complications liées au cannabis qui ont conduit à une hospitalisation au CHU de Toulouse, elle contribue à améliorer les connaissances sur le sujet, et donc à améliorer la prise en charge des patients concernés.

### **3. Publication**



# Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases

Emilie Jouanjus,<sup>1</sup> Florence Leymarie,<sup>2</sup> Marie Tubery<sup>3</sup> & Maryse Lapeyre-Mestre<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Université de Toulouse, UPS, Equipe de Pharmacoépidémiologie INSERM U 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, F-31000 Toulouse, <sup>2</sup>Département d'Information Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, 2 rue Viguerie, F-31059 Toulouse, <sup>3</sup>Pôle de Médecine d'Urgences, Centre Hospitalier Universitaire, Place du Docteur Baylac, F-31059 Toulouse and <sup>4</sup>Centre d'évaluation et d'information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, F-31000 Toulouse, France

## WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- The general knowledge on cannabis toxicity has improved, but quantitative data are still lacking.
- Little is known about the somatic complications associated with cannabis exposure. Available data rest upon case reports and only a few studies have been conducted in this field.
- Psychiatric disorders related to cannabis exposure are somehow still controversial.

## WHAT THIS STUDY ADDS

- Quantitative estimates are key to comprehending the risks of medical outcomes in cannabis users, in particular the somatic complications of use. Our study suggests that cannabis use has to be linked to serious health defects, particularly neurological and cardiovascular disorders.
- Our study gives estimates of the annual incidence of cannabis-related hospitalizations.
- Our study should contribute to enhancing the medical management of cannabis using patients.

## AIMS

Cannabis is the most prevalent illicit drug used worldwide and can be responsible for serious health defects in users. However, the risk related to cannabis consumption is not well established. The present study aimed to assess cannabis-related adverse events leading to hospitalization, and to estimate the corresponding annual risk for consumers.

## METHODS

Participants were patients admitted to the public hospitals in the Toulouse area (France) between January 2004 and December 2007 in relation to the use of cannabis. Reasons for admission and other occurring events were identified through hospital discharge summaries. We described all observed adverse events (AEs) and estimated their regional incidence on the basis of cannabis consumption data.

## RESULTS

We included 200 patients, and identified a total of 619 adverse events (AEs), one of which was lethal. Psychiatric disorders involved 57.7% of patients and accounted for 18.2% of AEs. Most frequent outcomes were central and peripheral nervous system disorders (15.8% of AEs), acute intoxication (12.1%), respiratory system disorders (11.1%) and cardiovascular disorders (9.5%). We estimated that in 2007 the incidence of cannabis-related AEs in the Midi-Pyrenees region ranged from 1.2 per 1000 regular cannabis users (95% confidence interval (CI) 0.7, 1.6) to 3.2 (95% CI 2.5, 3.9).

## CONCLUSIONS

Cannabis use is associated with complications, considered to be serious since they lead to hospitalization. Beyond the well-known and widely investigated psychiatric events, serious cerebro and cardiovascular complications have been identified. These findings contribute to improve the knowledge of cannabis-related adverse events.

## Correspondence

Dr Emilie Jouanjus, Université de Toulouse, UPS, Equipe de Pharmacoépidémiologie INSERM U 1027, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, F-31000 Toulouse, France.  
Tel.: +33 5 61 14 59 18  
Fax: +33 5 61 14 59 28  
E-mail: jouanjus@cict.fr

## Keywords

adverse event, cannabis, hospitalization, pharmacoepidemiology

## Received

6 August 2010

## Accepted

5 December 2010

## Accepted Article

30 December 2010

## Introduction

Cannabis remains the most prevalent illegal drug used worldwide, and the latest epidemiological data have reported 1.2 million regular cannabis users in France, half of whom were daily users [1, 2].

Available data provide keys to optimize the assessment and management of cannabis use disorders [3]. Studies have investigated cannabis-related psychiatric outcomes, whereas somatic complications remain unclear since a causal relationship is more difficult to establish. However, somatic events related to cannabis have been described over the past decade and case reports have underlined quite unexpected events, particularly cardiovascular events [4]. As early as the 1960s, sparse cases of arteriopathy, cerebral stroke and myocardial infarction were reported [5–7]. Such case reports have become more numerous since the early 2000s.

This study aimed to assess the serious adverse events related to the use of cannabis in a defined area (Midi-Pyrenees, France), between 2004 and 2007.

## Methods

### Premise

Any medical outcome that notably results in death or requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization is considered a serious adverse event [8]. We can assume that hospitalizations associated with intoxication bear information related to the corresponding serious adverse events.

### Design and procedures

This observational study was conducted at the six public hospitals of Toulouse (1 102 887 inhabitants), the capital city of Midi-Pyrenees (2 810 247 inhabitants), France, on hospitalizations recorded between January 1 2004 and December 31 2007, and potentially related to cannabis [9].

### Setting

*Data collection* Data from the national computer database for standardized hospital discharge summaries (PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) were provided by the hospital department of medical information, with the approval of the national data protection committee, CNIL (approval number 909236, 09/08/2009). This database gathers basic patient characteristics (gender, date of birth and permanent identification number), days of admission and discharge, main and related diagnoses. Diagnoses are encoded according to the international classification of diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10) [10].

*Population* Our population sample included inpatients of all medical and surgical wards of the six Toulouse hospitals,

whose admission occurred during the study period and for whom diagnosis codes included the ICD-10 terms related to mental and behavioural disorders associated to the use of psychoactive drugs (F10 to F19 codes).

First, we selected hospitalizations during which 'disorders due to use of cannabinoids' (i.e. ICD-10 F12) or 'disorders due to multiple drug use and use of other substances' (i.e. ICD-10 F19) were reported (Figure 1). Then, we confirmed cannabis exposure through systematic review of medical history, discharge letters, or toxicological analysis results. We considered positive cannabis urinary dosage as validating evidence. Cannabis causal involvement was measured by two pharmacologists (EJ, MLM) through the method of causality assessment used to evaluate drug safety. Hospitalizations for which causality assessment was at least 'possible' made up the final study sample [11, 12].

Therefore, a cannabis-related hospitalization was defined as a F12 or F19 coded hospitalization in which cannabis use was documented and identified as possibly related with the diagnosed outcomes.

### Statistical methods

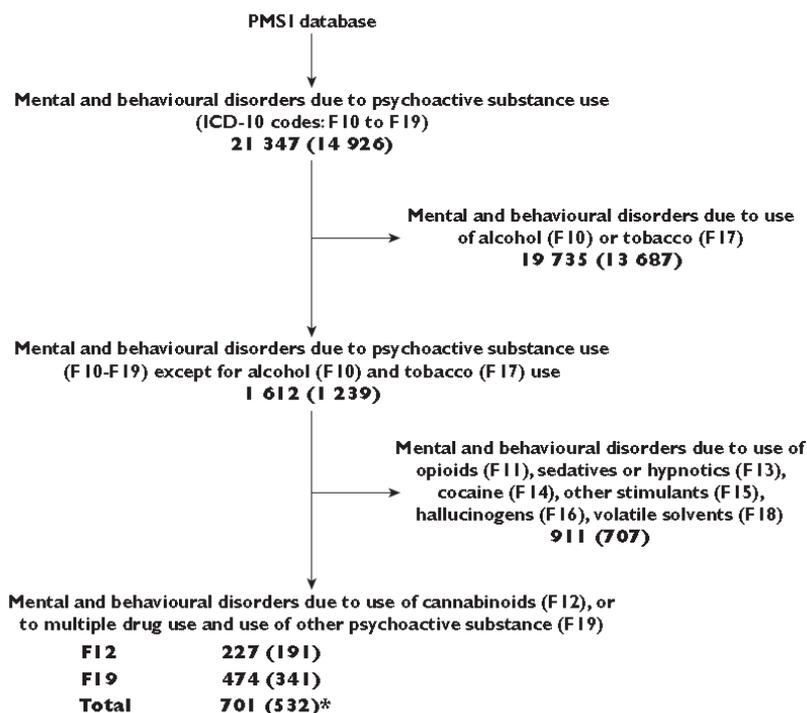
*Descriptive analysis* We investigated three kinds of information: (i) patients (age, gender, personal and familial medico-surgical history), (ii) input services (medical discharge summaries and letters, and toxicological analyses) and (iii) events (categorized according to the World Health Organization adverse reaction terminology, WHO-ART) [13].

*Estimates of incidence* It was not systematically possible to ascertain the degree of cannabis use in the identified adverse events. Therefore, we estimated the annual incidence among two reference populations of users provided by population based studies and considered: (i) all included patients as recent consumers (i.e. between one and nine consumptions over the previous 30 day period) and (ii) all included patients as regular consumers (i.e. 10 or more consumptions over the previous 30 day period). Data about cannabis consumption are provided by the national population based study 'Baromètre Santé 2005' [14]. Incidence rates are expressed in a number of cases per 1000 (95% confidence interval (CI)). Data from the French national institute of statistics and economic surveys INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques) were used for annual demographic estimates [15].

## Results

### Participants

We confirmed and validated cannabis exposure in 41.9% (294/701) of the previously selected hospitalizations, which corresponded to 43.6% (232/532) of selected patients (Table 1).



**Figure 1**

Selection of medical files potentially related to cannabis use (step 1, see § Methods). Bold figures correspond to the numbers of hospitalizations; the corresponding numbers of patients are in brackets.\*For instance, we identified 701 hospitalizations related to the use of cannabinoids, which corresponded to a sample of 532 patients. ICD-10: WHO International classification of diseases, 10<sup>th</sup> revision. PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information. F19: This category should be used when two or more psychoactive substances are known to be involved, but it is impossible to assess which substance is contributing most to the disorders. It should also be used when the exact identity of some or even all the psychoactive substances being used is uncertain or unknown, since many multiple drug users themselves often do not know the details of what they are taking

**Table 1**

Numbers of hospitalizations and patients at each stage of the method, depending on the type of hospitalization

		Numbers of hospitalizations (H) and patients (P) n (%)		
		Use of cannabinoids	Use of multiple drugs	Total
Step 1: Selection (PMSI database)	H	227 (32.4)	474 (67.6)	701
	P	191 (35.9)	341 (64.1)	532
Step 2: Validation (Medical files and toxicology)	H	200 (68.0)	94 (32.0)	294
	P	168 (72.4)	64 (27.6)	232
Step 3: Inclusion (Imputability scores > 10)	H	172 (76.8)	52 (23.2)	224
	P	158 (79.0)	42 (21.0)	200

Percentages were calculated at all steps among the respective total number of hospitalizations and patients.

The final sample included 224 hospitalizations (200 patients), corresponding to 75.8% of the 227 hospitalizations identified through F12 codes and to 11.0% of the 474 hospitalizations identified through F19 codes. Eleven hospitalizations (11 patients) were included on the basis of

cannabinol positive urinary analyses, whereas there was no mention of cannabis use in the discharge letters.

Some hospitalizations (477) could not be included in the study. Validation was not possible for 407 hospitalizations (300 patients) because files lacked data to confirm

**Table 2**

Annual incidences in Toulouse urban unit (A) and region (B) of serious cannabis-related adverse events among recent and regular cannabis users

A) Urban unit						
Year	Patients n	Incidence (-10 <sup>-3</sup> ) Recent users*		Regular users†		
			(95% CI)		(95% CI)	
2004	25	0.67	(0.41, 0.94)	1.15	(0.70, 1.60)	
2005	41	1.08	(0.75, 1.42)	1.86	(1.29, 2.43)	
2006	61	1.59	(1.19, 1.99)	2.73	(2.04, 3.41)	
2007	73	1.87	(1.44, 2.30)	3.20	(2.47, 3.94)	
B) Region						
Hypothesis 1: 'Cannabis users who needed to be hospitalized in Midi-Pyrenees were all admitted to a Toulouse teaching hospital.'						
Year	Patients n	(95% CI)	Incidence (-10 <sup>-3</sup> ) Recent users*		Regular users†	
				(95% CI)		(95% CI)
2004	25	(5, 45)	0.30	(0.18, 0.42)	0.52	(0.31, 0.72)
2005	41	(21, 61)	0.49	(0.34, 0.63)	0.83	(0.58, 1.09)
2006	61	(41, 81)	0.71	(0.53, 0.89)	1.22	(0.92, 1.53)
2007	73	(53, 93)	0.84	(0.65, 1.03)	1.44	(1.11, 1.77)
Hypothesis 2: 'Annual incidence is constant and observations made at urban unit scale can be proportionally reported to Midi-Pyrenees region.'						
Year	Patients n	(95% CI)	Incidence (-10 <sup>-3</sup> ) Recent users*		Regular users†	
				(95% CI)		(95% CI)
2004	56	(13, 99)	0.67	(0.41, 0.94)	1.15	(0.70, 1.60)
2005	91	(47, 135)	1.08	(0.75, 1.42)	1.86	(1.29, 2.43)
2006	136	(92, 181)	1.59	(1.19, 1.99)	2.73	(2.04, 3.41)
2007	162	(117, 207)	1.87	(1.44, 2.30)	3.20	(2.47, 3.94)

\*Recent use: Between one and nine uses during the last 30 days. †Regular use: 10 or more uses during the last 30 days.

the reasons for hospitalization (21.4%) or mentioned another reason rather than cannabis exposure (78.6%).

Inclusion was not possible for 70 hospitalizations (32 patients) because another diagnosis was identified (51.4%), or another drug was involved in the events (48.6%).

**Main results**

Among the 200 included patients, 153 (76.5%) were men. Mean age at admission was 28.0 years (95% CI 26.7, 29.3).

*Annual incidence* The estimated incidence of cannabis-related hospitalizations in 2007 in Toulouse Urban Unit was 1.9 (95% CI 1.4, 2.3) per 1000 recent cannabis users and 3.2 (95% CI 2.5, 3.9) per 1000 regular cannabis users (Table 2).

*Characteristics of observed adverse events (AEs)* Overall, there were 619 adverse events (Table 3). One of these led to death. Psychiatric disorders accounted for 19.2% of total AEs (119/619) and involved 57.5% of patients (115/200). Incidence of psychiatric outcomes was 2.9 per 1000 (95% CI 2.4, 3.5) among recent cannabis users and 5.0 per 1000 (4.1, 6.0) among regular cannabis users (Table 4). Central and peripheral nervous system disorders were the second most identified system-organ class, with 15.8% of total AEs (98/619) and 44.0% of patients (88/200) (Table 3). The term 'intoxication' was quoted 75 times (12.1% of total AEs and 37.5% of patients), nine of which were unintentional

intoxications. Respiratory system disorders (11.1%) were observed among 31.0% of patients (62/200) and consisted of dyspnoea (16), haemoptysis (10) and spontaneous pneumothorax (7). The corresponding incidence was 1.6 per 1000 (95% CI 1.2, 2.0) among recent cannabis users. Cardiovascular disorders accounted for 9.5% of total AEs (59/619) and involved 29.0% of patients (58/200). Incidence of cardiovascular disorders was 1.5 per 1000 (95% CI 1.1, 1.9) among recent cannabis users and 2.6 per 1000 (95% CI 1.9, 3.2) among regular users. We recorded 17 extra-cardiac vascular disorders, four of which were cerebrovascular accidents. Two of them involved men aged 26 and 28 years, with neither personal nor familial cardiovascular history. The only cardiovascular risk factor identified was a long past cannabis consumption. One of these two patients has died. Although complete assessment was systematically carried out, no aetiology could be retained except for cannabis use. We also recorded 15 myocardial, endocardial, pericardial and valve disorders, seven of which were myocardial infarctions. There were two cases of thrombosis and one case of thromboangitis obliterans. A 36-year-old female patient was admitted for an atypical Buerger disease syndrome, with oligoarthritis that had been evolving for a year. She had a 10 pack-year smoking history and a 2 year history of chronic cannabinoid intoxication at the rate of two joints a day. The examinations highlighted a bilateral arteriopathy of the lower limbs.

**BJCP** E. Jouanjus et al.

**Table 3**

Classification of all quoted adverse events (AEs) according to the WHO-ART

WHO-ART system-organ classes	AEs (n = 619)		Patients per AE (n = 200)	
	n	%	n	%
Psychiatric disorders	119	19.2	115	57.5
Central and peripheral nervous system disorders	98	15.8	88	44.0
Poison specific terms	75	12.1	75	37.5
Respiratory system disorders	69	11.1	62	31.0
Cardiovascular disorders	59	9.5	58	29.0
Cardiovascular disorders, general	27	4.4	26	13.0
Vascular (extracardiac) disorders	17	2.7	17	8.5
Myo-, endo-, pericardial and valve disorders	15	2.4	15	7.5
Gastro-intestinal system disorders	55	8.9	53	26.5
Body as a whole – general disorders	52	8.4	52	26.0
Autonomic nervous system disorders	39	6.3	36	18.0
Secondary terms – events	20	3.2	20	10.0
Vision disorders	11	1.8	11	5.5
Resistance mechanism disorders	5	0.8	5	2.5
Musculo-skeletal system disorders	3	0.5	3	1.5
Obstetrics	3	0.5	3	1.5
Reproductive disorders, female	2	0.3	2	1.0
Neonatal and infancy disorders	1	0.2	1	0.5
Other system-organ classes	11	1.8	11	5.5
Liver and biliary system disorders	3	0.5	3	1.5
Red blood cell disorders	2	0.3	2	1.0
Urinary system disorders	2	0.3	2	1.0
Skin and appendages disorders	1	0.2	1	0.5
Metabolic and nutritional disorders	1	0.2	1	0.5
Platelet, bleeding and clotting disorders	1	0.2	1	0.5
Other	1	0.2	1	0.5

Column 1 ('AEs') gives the numbers of all AEs whereas column 2 ('Patients per AE') gives the number of patients who have developed these AEs. A higher number in column 1 than in the corresponding column 2 means that some patients have developed the same AE several times. For instance, if a given patient was hospitalized four times for the same reason, there will be four AEs counted in column 1 and one patient per AE counted in column 2.

We identified two female reproductive disorders and one intra-uterine growth restriction (IUGR).

## Discussion

Cannabis consumption is associated with a large range of adverse events. More than half of patients presented psychiatric disorders, and almost a third presented respiratory system disorders or cardiovascular disorders. Cannabis-related hospitalizations rose steadily during the study period. In 2007, the annual incidence of cannabis-related serious adverse events was estimated to be 3.2 per 1000 regular users (95% CI 2.5, 3.9).

### Interpretation

*Sample characteristics* Age and gender characteristics were similar to those observed in other studies, except for

the proportion of patients over 45 years (7.0% vs. 2.2% in French population-based studies) [14]. Older people are more likely to be hospitalized due to impairment of their health status with age, and that could explain this difference.

*Serious cannabis-related disorders* Psychiatric disorders were expected to be the most frequent disorders since cannabis is mainly used for its psychoactive effects, in a recreational context [16].

We observed a total of seven myocardial infarctions (MI). In one case, diagnosis was asserted in view of several painful episodes which systematically occurred within an interval of 30 min after the use of cannabis. Similar cases of MI in patients with moderate tabagism and chronic use of cannabis are reported in the literature [17]. Cannabis has been shown to trigger the occurrence of angina pectoris symptoms after physical effort among patients with a history of coronary disease or stable angina pectoris, earlier than the use of tobacco [18]. In another study, risk of MI was almost 5-fold greater in patients who had acknowledged cannabis use (4.8, 95% CI 2.4, 9.5) [19]. We observed three cases of thrombosis, one of which was a thromboangitis obliterans. Cases of youthful arteritis with no precisely identified aetiology are numerous in the literature. Such arteritis was reported as early as the 1960s but it had not been attributed to cannabis until 1999 [20]. We observed four cerebrovascular accidents in patients under 40 years. This differed from the expected mean age of stroke patients in France, which ranged between 75 and 80 years in 2007 [21, 22]. Two of these cerebrovascular accidents occurred in males aged less than 30 years and one was fatal. There is no similar case reported in the literature. Strokes are more common in young adults who use stimulant drugs like cocaine or methamphetamine, and such users are more likely to be found among regular cannabis users. However, a thorough investigation of the included cases revealed neither consumption nor risk factor (family or personal history) other than heavy cannabis use. The responsibility of cannabis in the occurrence of coronary arteritis and cerebral strokes is still uncertain. However, in young adults, practitioners must think of possible chronic cannabis intoxication.

Respiratory disorders related to cannabis consumption are similar to those of tobacco and result in cough, expectoration, respiratory tract inflammation and bronchial cell growth modification that can lead to chronic bronchitis or cancer. Concomitant use of cannabis precipitates the occurrence of tobacco-induced respiratory complications [23]. We observed 10 cases of haemoptysis, probably related to adulterants rather than cannabinoids. Literature reports one case of fatal alveolar haemorrhage in an exclusive cannabis user, and it was attributed to the anhydride acids released during the combustion of artisanal pipe plastics [24]. Inhaled cannabis has been shown to induce a concentration of carboxyhaemoglobin 5-fold greater than

**Table 4**

Incidence of adverse events of the nine most represented WHO-ART system-organ classes

WHO-ART system-organ classes	Patients (n)	Incidence ( $\cdot 10^{-3}$ )	
		Recent users (95% CI)	Regular users (95% CI)
Psychiatric disorders	115	2.94 (2.41, 3.48)	5.05 (4.13, 5.97)
Central and peripheral nervous system disorders	88	2.25 (1.78, 2.72)	3.86 (3.06, 4.67)
Poison specific terms	75	1.92 (1.49, 2.35)	3.29 (2.55, 4.04)
Respiratory system disorders	62	1.59 (1.19, 1.98)	2.72 (2.04, 3.40)
Cardiovascular disorders	58	1.48 (1.10, 1.87)	2.55 (1.89, 3.20)
Gastro-intestinal system disorders	53	1.36 (0.99, 1.72)	2.33 (1.70, 2.95)
Body as a whole – general disorders	52	1.33 (0.97, 1.69)	2.28 (1.66, 2.90)
Autonomic nervous system disorders	36	0.92 (0.62, 1.22)	1.58 (1.06, 2.10)
Secondary terms – events	20	0.51 (0.29, 0.74)	0.88 (0.49, 1.26)

Incidence was calculated among the estimated population of recent cannabis users and among the population of regular cannabis users in a Toulouse urban unit.

tobacco and thus it induces more important cellular hypoxaemia [25].

We identified a case of intra-uterine growth restriction. Available data show that cannabinoids pass through the fetoplacental barrier and act directly on the embryo as early as the blastocyst stage [26]. Chronic and substantial exposure to cannabis may reduce newborn size and weight as well as the gestation period, and increase risk of childbirth complications. Cardiac malformations were reported as congenital diseases potentially induced by cannabis [27].

Cannabis toxicity varies depending on the type of exposure (acute or chronic intoxication, route of administration, quantity), and upon the quality of cannabis preparations which may vary extensively depending on time and place of supply [16, 28]. It is not possible to determine the origin and composition of cannabis preparations, which plays a confusing role.

### Strengths and limitations

*Detection of cannabis-related hospitalizations* Data are likely to represent an incomplete but accurate capture of cannabis-related hospital admissions. Indeed, lack of cannabis-related diagnoses in the computer database made files undetectable. Besides, validation could only be assessed when cannabis use was mentioned in the discharge summaries. Patients may have failed to report cannabis use and their physicians to inquire about, to test for, or to connect it to the reason for hospitalization. We observed that cannabis screening had been performed in only 19.6% of the hospitalizations which were reported as cannabis-related. These factors operate to under-estimate the incidence. Furthermore, only proven cases were included, which was not the case for hospitalizations connected to traffic accidents, considering the lack of evidence to connect them to cannabis use. Similarly, in the case of polyconsumption, we only included the hospitalizations in which cannabis was clearly pointed out. Some hospitalizations were set aside because of missing dis-

charge letters, probably due to anticipated or not allowed patient discharge. However, only hospitalizations associated with events that had physical and psychological impact were relevant and a patient capable of leaving the hospital on his own probably did not suffer from seriously incapacitating events. For these reasons, captured data are most likely to represent serious cannabis-related hospitalizations.

*Reference population* It is difficult to assess precise epidemiological reference data in a context of illicit drug consumption. Moreover, it is also difficult to compute the population that is likely to be admitted to the public hospitals of the Toulouse area.

Estimates made among a Toulouse urban unit were complemented with regional estimates, following two assumptions (Table 2): (i) firstly, we considered that all hospitalized cannabis users living in the region had been admitted to at least one of the six participating hospitals (hypothesis 1) and (ii) secondly, we considered that hospitalized cannabis users were admitted to Midi-Pyrenees health services with constant prevalence and we applied urban unit incidence rates to the whole region, proportionally (hypothesis 2).

We estimated the population of cannabis users in the Toulouse urban unit on the basis of cannabis consumption national rates. In addition, although cannabis use was clearly identified as daily use in most analysed medical files, we chose recent or regular users rather than daily users as the reference population, because frequency of use was not systematically specified. In so doing, we probably overestimated our reference populations of cannabis users.

*Are regional estimates relevant?* Although our study was conducted in a restricted geographical area, its results are consistent with those reported by the regional emergency observatory of Midi-Pyrenees. In 2007, we included 88.5% (92.2% in 2006) of the hospitalizations recorded in all of

**BJCP** E. Jouanjus et al.

Midi-Pyrenees emergency departments. In the French healthcare system, emergency departments (EDs) are graduated depending on their reception and treatment capabilities; and the EDs attached to Toulouse teaching hospitals have the highest grade. Given that Toulouse is one of the most densely populated French cities, as well as the capital city of Midi-Pyrenees, which is the largest region of France, we can reasonably assume that our estimates are relevant [22].

In addition, the incidence of health complications related to illicit drugs can hardly be assessed generally. Until now, most large-scale epidemiological studies which evaluated the extent of adverse drug reactions related to hospitalizations were restricted to prescription drugs [29, 30]. Studying serious health outcomes related to illicit drugs requires a case by case analysis and does not allow automatic data processing of heavy computer databases. Moreover, currently, no nationwide database is available or easily workable in France.

In conclusion, our results suggest that the risk to develop serious adverse events is high in cannabis using populations. Although somatic complications are less frequent than psychiatric complications, they are serious disorders. Neurological, cardiovascular and respiratory disorders are particularly involved.

We probably undervalued the incidence of cannabis-related serious outcomes but we have provided the first available estimates. We have looked beyond the well-known psychiatric adverse reactions and provided estimates of rates of serious cardiovascular and respiratory events.

These results should encourage similar and perhaps better control research studies in other settings. Furthering the knowledge in the field of cannabis-related complications is necessary. The awareness thus generated should contribute to improve case detection and lead to care adjustments. The education of people at large is another point to consider.

### Competing Interests

There are no competing interests to declare.

*Financial support was provided by the French Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et Toxicomanies (MILDT) and by the French drug agency AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). This work was awarded first prize in the young researchers' award at the 13<sup>th</sup> French annual congress of physiology, pharmacology and therapeutics (P2T) by the French pharmacology and therapeutics society SFPT (Marseille, 15–17 April 2009). We thank Pascale Morandi for her help in reviewing the English.*

### REFERENCES

- 1 United Nations Office of Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2009. United Nations publications, 314 p. Available at [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2009/WDR2009\\_eng\\_web.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/WDR2009_eng_web.pdf) (last accessed 6 August 2010).
- 2 Beck F, Legleye S, Spilka S. Niveaux d'usage et profils des usagers en France en 2005. In: Costes JM, Cannabis, Données Essentielles, eds. Martineau H, Ades JE. Saint-Denis: Observatoire français des drogues et toxicomanies (OFDT), 2007; 20–9. Available at <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdecomp.pdf> (last accessed 6 August 2010).
- 3 Winstock AR, Ford C, Witton J. Assessment and management of cannabis use disorders in primary care. *BMJ* 2010; 340: c1571.Review.
- 4 [No authors listed]. Cannabis and the cardiovascular system. *Br Med J* 1978; 1: 460–1.
- 5 Sterne J, Ducastaing C. [Arteritis caused by Cannabis indica]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1960; 53: 143–7. French.
- 6 Mohan H, Sood GC. Conjugate deviation of the eyes after Cannabis indica intoxication. *Br J Ophthalmol* 1964; 48: 160–1.
- 7 Charles R, Holt S, Kirkham N. Myocardial infarction and marijuana. *Clin Toxicol* 1979; 14: 433–8.
- 8 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH topic E6 (R1): Guideline for good clinical practice (CPMP/ICH/135/95). London: European Medicines Agency, 1996.
- 9 Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). 2009 [Internet]. Statistiques locales, chiffres clés sur un territoire [updated 01/12/2009]. INSEE. Available at <http://www.insee.fr/fr/bases-de-donnees/default.asp?page=statistiques-locales.htm> (last accessed 6 August 2010).
- 10 World Health Organization [Internet]. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Version for 2007; c1994/2006 [update 05/04/2006]. World Health Organization. Available at: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (last accessed 6 August 2010).
- 11 Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
- 12 Wiholm BE, Olsson S, Moore N, Waller P. Spontaneous reporting systems outside the US. In: Pharmacoepidemiology, ed. Strom BL. 3rd edn. Chichester: Wiley, 2000; 175–92.
- 13 WHO. International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs: Adverse Reaction Terminology. Uppsala: WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 1992.
- 14 Beck F, Legleye S, Spilka S. Cannabis, cocaïne, ecstasy: entre expérimentation et usage régulier. In: Baromètre santé 2005. Attitudes et comportement de santé, ed. Cormand MF.

Unexpected cannabis-related serious events **BJCP**

- Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), Baromètres santé, 2007; 169–221. Available at <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf> (last accessed 6 August 2010).
- 15 Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). 2008 [Internet]. Estimation de population par sexe et âge quinquennal, Années 1990–2007 [updated 05/2008]. INSEE. Available at: [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=99&ref\\_id=estim-pop](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=99&ref_id=estim-pop) (last accessed 6 August 2010).
  - 16 Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009; 374: 1383–91.
  - 17 Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol* 2007; 118: 141–4.
  - 18 Aronow WS, Cassidy J. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974; 291: 65–7.
  - 19 Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103: 2805–9.
  - 20 Combemale P, Consort T, Denis-Thelis L, Estival JL, Dupin M, Kanitakis J. Cannabis arteritis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 166–9.
  - 21 Bonnaud I, Giraudeau B, Julie V, Soulat L, Beaufile JM, Brock T, Goralski M, Perrotin D, and les médecins référents membres du GEUC. [Epidemiology and management of stroke patients in emergency departments of the Centre region of France]. *Rev Neurol* 2005; 161: 311–7. French.
  - 22 Ducasse A. (Dir), Rapport annuel sur l'activité des structures d'urgence en Midi-Pyrénées 2008, Observatoire Régional des Urgences Midi-Pyrénées (ORU-MIP). 2009: 169p. Available at <http://www.oru-mip.fr/docs/urg2008.pdf> (last accessed 6 August 2010).
  - 23 Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221–8.
  - 24 Gilbert O, Mathieu D, Hanquet O, Lardinois I, Cornut P, Pierard P, Van Meerhaeghe A. [Hemoptysis in a young man]. *Rev Mal Respir* 2006; 23: 471–6.
  - 25 Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 101–6.
  - 26 Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 189–97.
  - 27 Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study. *Teratology* 2002; 65: 106–15.
  - 28 Delourme J, Delattre C, Godard P, Steenhouwer F, Just N. [Respiratory consequences of inhalation of adulterated cannabis]. *Rev Mal Respir* 2009; 26: 552–6. French.
  - 29 van der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf* 2006; 29: 161–8.
  - 30 Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7: 9.

#### **4. Discussion, implications et actions menées**

Les hospitalisations incluses dans l'étude sont très probablement le reflet d'une capture incomplète mais précise des complications graves de l'usage du cannabis. Ce travail présente deux axes d'intérêt majeur.

##### ***4.1. Comment utiliser les données du PMSI ?***

D'une part, ce travail montre que le PMSI permet d'identifier les hospitalisations liées à l'usage du cannabis mais de façon lacunaire, avec des hospitalisations qui ne sont pas identifiées par défaut de codage des diagnostics associés, et à l'inverse, des hospitalisations qui sont codées et donc extraites du PMSI alors que le motif d'hospitalisation n'est pas directement en rapport avec la prise de la substance.

La même méthodologie a été appliquée aux hospitalisations survenues au CHU de Toulouse en 2007 et 2008 et comportant au moins un diagnostic de « Troubles mentaux et du comportement associé à l'usage de cocaïne » (codes diagnostiques « F-14. ») ou « d'opiacés » (codes diagnostiques « F-11. ») (Rodriguez 2009, Larrieu 2010). Dans ces études, les données extraites du PMSI ont été systématiquement confrontées au contenu des dossiers médicaux correspondants. Ils nous ont amenés à conclure que le PMSI, outil créé à des fins administratives, pouvait être utilisé dans le cadre d'études pharmacoépidémiologiques sous certaines conditions. Nous sommes ainsi en mesure d'établir que dans le cadre d'une étude menée dans le champ de la pharmacodépendance, l'extraction des données du PMSI doit :

- Porter sur les hospitalisations qui comportent au moins un code diagnostique de « Troubles mentaux et du comportement associés à l'usage de substances psychoactives » (codes CIM-10 « F-11 », « F-12 », « F-13 », « F-14 », « F-15 », « F-16 », « F-18 » ou « F-19 »). L'alcool et le tabac (codes « F-10 » et « F-17 », respectivement) sont exclus de cette liste dans la mesure où ils n'entrent pas dans le champ d'expertise du système d'Addictovigilance français.
- Privilégier parmi ces hospitalisations celles qui comportent au moins un autre diagnostic (principal, associé ou relié). En effet, la revue systématique des dossiers médicaux a montré que les hospitalisations n'ayant qu'un diagnostic de « Troubles

mentaux et du comportement associés à l'usage de substances psychoactives » étaient difficilement exploitables.

- Tenir compte du fait que de nombreuses hospitalisations associées à l'usage de substances psychoactives sont identifiées par le code « F-19. » (« Troubles mentaux et du comportement associés à l'usage de drogues multiples ou autres drogues »). Cette codification est imprécise et ne permet donc pas d'analyse par produit lorsque ce seul diagnostic est posé. Cependant, renoncer à ces hospitalisations implique de renoncer à un nombre important de données : seuls 11% de ces hospitalisations étaient en lien avec la prise de cannabis (contre 76% des hospitalisations identifiées par les diagnostics « F12. »). La question de la prise en compte ou non de ces hospitalisations doit systématiquement être posée en fonction des objectifs et du design de l'étude.
- Malheureusement, le nombre de cas retenus est trop faible pour que nous puissions en tirer une règle plus précise (trop de cas particuliers), et ce premier travail appelle à un élargissement de la zone de recherche.

Devant le nombre croissant de travaux menés à partir des données du PMSI « tout venant » sans étude de faisabilité préalable, nous avons conscience en initiant ce travail qu'il était nécessaire d'en déterminer les forces et les limites. Cela ne pouvait se faire que par cette revue systématique des dossiers médicaux, qui complète les informations obtenues à partir de notre analyse de capture-recapture. Celle-ci nous a notamment permis d'établir que l'exhaustivité du PMSI était de 22,6%. Si nous appliquons ce taux aux 224 hospitalisations incluses dans la présente enquête – en considérant qu'il est constant dans le temps –, nous constatons que le nombre de complications graves en lien avec le cannabis survenues dans la région du grand Toulouse pendant la période d'étude s'élevait en réalité à près de 1 000 (991 IC95% : 940-1 045).

Il s'agit d'une extrapolation qui nous permet d'émettre des hypothèses et seulement cela. Nous avons conscience que ces résultats doivent faire l'objet d'autres analyses de méthodologie plus aboutie, afin d'obtenir des estimations précises. Cependant, l'une des raisons principales à l'origine de ce travail de thèse était la recherche d'une alternative au problème de la sous-notification et donc de cas dont nous n'avons par définition pas connaissance ; ce calcul imparfait nous donne tout de même un aperçu du nombre de cas « réels ».

#### ***4.2. Conséquences graves de l'usage du cannabis***

D'autre part, ce travail permet de caractériser et même de quantifier les complications graves liées à l'usage du cannabis. En 2007, l'incidence de ces complications était estimée à 3,2 (IC95% : 2,5-3,9) pour 1 000 usagers réguliers de cannabis dans la région Midi-Pyrénées.

Elles étaient majoritairement d'ordre psychiatrique (19,2% des EI, 57.5% des patients). Ce résultat était attendu pour plusieurs raisons : 1) le cannabis est principalement utilisé pour ses propriétés psychoactives, 2) les complications psychiatriques du cannabis sont les mieux connues et donc plus fréquemment attribuées à la drogue, et 3) selon notre méthodologie, les hospitalisations en lien avec la prise de substances sont identifiées par les diagnostics de « troubles mentaux et du comportement associés à l'utilisation de substances psychoactives », qui correspondent donc à des complications psychiatriques.

Cependant, des conséquences somatiques en lien avec la prise de cannabis ont également été mises en évidence. Celles-ci concernaient d'abord le système nerveux central (Incidence (I)=2,3 IC95% :1,8-2,7 pour 1 000 usagers récents du grand Toulouse), puis les systèmes respiratoire (I=1,6 : 1,2-2,0) et cardiovasculaire (I=1,5 : 1,1-1,9). Ces effets sont pour la plupart décrits dans la littérature, mais principalement sous la forme de cas ou de séries de cas rapportés. Ils n'avaient, à notre connaissance, jamais été quantifiés auparavant.

Parmi les complications cardiovasculaires, nous avons relevé 7 infarctus du myocarde, 4 accidents vasculaires cérébraux et 3 thromboses, survenus en grande partie chez des patients jeunes, principalement des hommes, usagers de cannabis au long cours.

Suite à ces observations, nous avons souhaité poursuivre cet axe de recherche afin d'essayer de confirmer ou d'infirmer le possible lien entre l'usage du cannabis et la survenue de complications cardiovasculaires.

Cet axe a été abordé par une analyse de l'évolution et des caractéristiques de complications cardiovasculaires liées à l'usage de cannabis, afin de rechercher des facteurs potentiellement liés à ces complications, et d'en estimer la prévalence.



***B) Utilisation du système français de surveillance de la pharmacodépendance : les Notifications Spontanées pour l'identification des complications cardiovasculaires du cannabis***

Publication n°3, manuscrit en révision (Annexe 7)

Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, and the French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis complications. « *Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders* ». Journal of the American Heart Association.

**1. Questions posées**

- Quelles sont les complications cardiovasculaires observées chez des consommateurs de cannabis ? Analyse des données recueillies par le système français de Notification Spontanée (NotS).
- Quel est l'intérêt de la notification spontanée des cas d'abus et/ou de pharmacodépendances graves aux substances psychoactives par les professionnels de santé, sur laquelle repose le système français d'Addictovigilance (système NotS) ?

**2. Introduction**

Le cannabis bénéficie d'une image de sécurité d'emploi, et son usage, perçu comme étant sans danger pour la santé des usagers, s'est banalisé. La mise sur le marché de dérivés cannabinoïdes médicamenteux indiqués dans la prise en charge de la douleur, des nausées, ou de l'anorexie dans plusieurs pays a probablement contribué à véhiculer cette croyance. Cependant, les conséquences néfastes de l'usage du cannabis sont désormais bien connues. Les complications les mieux connues sont neuropsychiatriques ou cognitives (Kuepper 2010, Wagner 2010, Asbridge 2012). Les complications intéressant d'autres systèmes sont moins

bien décrites. Notamment, les troubles du système cardiovasculaire (Sidney 2002, Mallaret 2005, [No authors listed] 2011), qui sont souvent attribués au tabac, aux produits d'adultération, ou à la voie inhalée (Graham 1978, Wells 2011). L'utilisation concomitante de cannabis et de tabac précipiterait la survenue de syndromes coronariens aigus chez le sujet coronarien (Aronow 1975). D'autre part, l'usage aigu de cannabis a été associé à un risque accru d'infarctus du myocarde dans une étude menée chez près de 4 000 patients hospitalisés pour ce motif (Mittleman 2001). Comme nous l'avons vu, notre étude menée à partir des données du PMSI a permis de mettre en évidence plusieurs cas d'infarctus du myocarde, et plus largement de complications affectant le système cardiovasculaire, chez de jeunes usagers de cannabis hospitalisés au CHU de Toulouse (Jouanjus 2011). Ces cas avaient particulièrement retenu notre attention du fait de leur gravité, du profil particulier des patients qui étaient principalement de jeunes hommes apparemment en bonne santé (apparemment car sans antécédent cardiovasculaire connu) consommateurs de cannabis. Les pathologies coronariennes étant la première cause de décès dans le monde, ces observations revêtent un sens particulier. Plusieurs cas marquants de troubles cardiovasculaires associés au cannabis ayant été reportés au réseau des CEIP-Addictovigilance ces dernières années, nous avons décidé d'analyser tous les cas similaires survenus dans un contexte de prise de cannabis, notifiés en France entre 2006 et 2010, afin d'estimer l'importance de ces événements à l'échelle nationale.

### 3. Méthodes

Le système français d'addictovigilance repose sur la notification spontanée des cas d'abus et de dépendance graves en relation avec les substances psychoactives (Baumevielle 2009). Cette notification est réglementairement obligatoire. Les notifications spontanées (ou « NotS ») sont enregistrées dans des bases de données régionales. Le réseau des CEIP-Addictovigilance a été sollicité afin de rechercher toutes les NotS correspondant à des complications cardiovasculaires potentiellement associées au cannabis sur une période de cinq ans (2006-2010). Il n'y avait aucune restriction sur les types de cas à inclure puisque l'étude visait à identifier de façon exhaustive tous les événements cardiovasculaires survenus dans un contexte d'usage du cannabis, y compris ceux n'ayant pas de lien évident avec la drogue. Pour être inclus, les cas devaient être suffisamment documentés avec la chronologie de l'évènement, le diagnostic clairement établi. Les cas étaient inclus même si certaines données

telles que la prise en charge thérapeutique ou les données de toxicologies n'étaient pas renseignées. Les complications cardiaques étaient considérées comme des syndromes coronariens aigus tels que définis par la société européenne de cardiologie (ECS, European Society of Cardiology) (Hamm 2011).

Dans l'analyse, nous avons décrit les types de complications, le genre et l'âge des patients, et l'existence d'éventuels antécédents cardiovasculaires. Le niveau d'exposition au cannabis a également été pris en compte, et catégorisé en usages « actuel », « récent », ou « régulier ou quotidien », c'est-à-dire respectivement : 1) au moins une utilisation au cours des 12 derniers mois, 2) entre 1 et 9 utilisations au cours des 30 derniers jours, et 3) au moins 10 utilisations dans les 30 derniers jours (Beck 2007). L'usage concomitant d'autres substances psychoactives a également été pris en compte lorsque cette donnée était disponible, mentionnée dans le dossier ou retrouvée dans l'analyse toxicologique. D'après les données épidémiologiques les plus récentes, il y avait en 2010 en France 3,8, 1,2 et 0,5 millions d'utilisateurs actuels, réguliers, et quotidiens (Beck 2011). Enfin, nous avons estimé l'importance des complications cardiovasculaires associées au cannabis en tenant compte de la sous-notification. Actuellement, le taux de notification des effets indésirables médicamenteux est estimé à 5% dans le domaine de la pharmacovigilance (Begaud 2002). Ce taux devrait être abaissé dans le champ de l'addictovigilance parce que les complications liées aux substances à potentiel d'abus (dont le cannabis) sont moins fréquemment notifiées que celles liées aux médicaments. Notre analyse de capture-recapture nous a permis d'établir que l'exhaustivité de la base de notifications spontanées du centre Midi-Pyrénées d'Addictovigilance (NotS) est de 0,4% (Jouanjus 2012).

#### **4. Résultats**

Entre 2006 et 2010, le réseau des CEIP-Addictovigilance a recueilli 1 979 NotS concernant le cannabis, dont 35 correspondaient à des complications cardiovasculaires (Tableau 5). La part de complications cardiovasculaires parmi les NotS impliquant le cannabis a augmenté de 1,1% en 2006 à 3,6% en 2010.

**Tableau 5. Notifications spontanées (NotS) de complications cardiovasculaires en lien avec la prise de cannabis (2006-2010)**

Année	Nombre total de NotS	Nombre total de NotS impliquant le cannabis	Nombre de NotS de complications cardiovasculaires impliquant le cannabis
2006	1 858 (0.3%) <sup>a</sup>	468 (1.1%) <sup>b</sup>	5
2007	2 005 (0.2%)	452 (1.1%)	5
2008	2 188 (0.3%)	415 (1.4%)	6
2009	1 926 (0.4%)	335 (2.4%)	8
2010	1 959 (0.6%)	309 (3.6%)	11
Total	9 936 (0.4%)	1 979 (1.8%)	35

Les cas sont exprimés en pourcentage par rapport aux cas totaux (**a**) ou aux NotS impliquant le cannabis (**b**) notifiés pendant la période d'étude. NotS: Notification spontanée

**Tableau 6. Caractéristiques des notifications spontanées de complications associées au cannabis (2006-2010)**

Caractéristiques	Total	Cardiaques		Cérébrales	Périphériques
		SCA*	TDR*		
N	35	20	2	3	10
Age (Moyenne ± ET*)	34.3 ± 8.8	35.5 ± 9.0	32.5 ± 13.4	25.3 ± 3.1	35.2 ± 8.0
Hommes	30	20	1	2	7
Exposition (Actuel/Récent/Quotidien)**	13/6/16	10/2/8	2/0/0	0/0/3	1/4/5
Antécédents cardiovasculaires	9	4	0	0	5
Substances associées (citées dans le dossier)	24	12	1	2	9
Tabac/Alcool	21/6	11/2	0/0	2/2	8/2
Aucune	14	10	2	1	1
Cocaïne	1	1	0	0	0
Benzodiazépines	1	0	1	0	0
Ecstasy	1	0	0	0	1
LSD	1	0	0	0	1
Prise en charge	26	13	1	3	9
Hospitalisation : n (durée moyenne en jours)	19 (15)	10 (20)	0 (0)	3 (2)	6 (4)
Techniques invasives	18	9	0	0	9
Techniques non invasives	22	11	1	3	7
Evolution	21	12	1	2	6
Amélioration	3	0	0	2	1
Aggravation	9	4	0	0	5
Décès	9	8	1	0	0

\*SCA : Syndrome coronarien aigu, TDR : Trouble du rythme cardiaque ; ET: Ecart-type.

\*\*A: Actuel: ≥1 usage au cours des 12 derniers mois; Récent: ≥1 usage au cours des 30 derniers jours; Régulier et quotidien : ≥10 usages au cours des 30 derniers jours.

#### ***4.1. Caractéristiques des sujets***

Les sujets étaient principalement des hommes (n=30) âgés en moyenne de 34,3 ans (ET 8,8 ans). Les cas sont détaillés en Annexe 8.

Des informations sur les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaires étaient disponibles dans 46% des cas (16/35). Nous avons retrouvé des antécédents cardiovasculaires personnels d'hypertension artérielle (n=2), de syndrome coronarien aigu (n=2) et d'hypercholestérolémie athérogène (n=1) chez les sujets ayant présenté une complication « cardiaque », et syndrome de Raynaud (n=3), claudication intermittente (n=2), hypertension artérielle (n=1), thrombose veineuse profonde (n=1), syndrome coronarien aigu (n=1) chez les sujets ayant présenté une complication « extra-cardiaque ». Sept autres patients avaient des antécédents familiaux de pathologies coronariennes (n=4) ou vasculaires (n=2), ou d'accident vasculaire cérébral (n=1). Vingt et un sujets (60%) étaient des fumeurs de tabac avérés, dont six avaient des antécédents cardiovasculaires personnels. L'indice de masse corporelle (IMC) n'a pu être établi que dans 31% des cas (11/35), tous ayant présenté un syndrome coronarien aigu : 6 (54%) étaient de corpulence normale, 4 (36%) étaient en surpoids et un était obèse (IMC=32,1).

L'exposition au cannabis était actuelle, récente, et régulière ou quotidienne dans respectivement 8, 6 et 16 cas. Dans 5 cas, nous avons considéré que l'exposition était actuelle (bien que non décrite) puisque par définition toutes les complications observées étaient survenues dans un contexte de prise de cannabis. L'ancienneté de l'exposition était disponible dans seulement 5 cas, et variait de 2 à plus de 25 ans.

Des analyses toxicologiques ont été réalisées dans 13 cas (Annexe 8). À chaque fois, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) a été détecté : dans 10 cas, il s'agissait de la seule substance positive ; dans deux cas, l'alcool était également retrouvé ; et dans un dernier cas le THC était associé à l'alcool, des opiacés, la morphine, l'acide salicylique, et des phénothiazines. Chez les 22 sujets sans donnée de toxicologie, le cannabis était soit la seule substance mentionnée (n=3), soit il était associé : au tabac et/ou à l'alcool (seuls : n=12 et 1 respectivement ; ensemble : n=3), à des drogues multiples (LSD, ecstasy, alcool et cocaïne), aux benzodiazépines, aux opiacés et à la cocaïne (n=1, respectivement).

#### **4.2. Caractéristiques des complications**

Les complications étaient cardiaques (22) ou extra-cardiaques (n=13) (Tableau 6). Les complications cardiaques étaient principalement des syndromes coronariens aigus (20/22, voir Annexe 8). Les complications extra-cardiaques affectaient les artères cérébrales avec des cas d'angiopathie aiguë cérébrale, de cécité corticale transitoire et de spasme de l'artère cérébrale (n=1 respectivement), ou consistaient en des artériopathies des membres inférieurs ou « juvéniles » (4), et des maladies « Buerger-like » (6).

La prise en charge des patients était décrite de façon hétérogène dans les cas recueillis. Nous avons comptabilisé 19 hospitalisations (Tableau 6). La moitié de ces hospitalisations faisait suite à la survenue d'un syndrome coronarien aigu (10/19), et durait 18 jours en moyenne (versus 7 jours pour les hospitalisations liées aux complications extra-cardiaques). Les modalités de prise en charge des patients hospitalisés étaient variables, avec notamment la mise en œuvre d'exams biologiques (12), d'électrocardiogrammes (7), et de techniques d'imagerie (artériographie : 12, échographies cardiaques : 7, radiographie : 7, IRM : 3, échographie Doppler : 2, scanner : 2). Des manœuvres de réanimation sont mentionnées pour 6 patients admis pour syndromes coronariens aigus dont 2 ont ensuite fait l'objet d'une thrombolyse. Des techniques invasives ont été appliquées dans 12 cas (8 angioplasties, 6 poses de stent, 3 pontages, 1 amputation transmétatarsienne puis transtibiale sur problèmes de cicatrisation). Aucun des 9 décès observés n'est survenu chez des patients hospitalisés, mais tous concernaient des patients avec complications cardiaques.

#### **4.3. Magnitude des complications cardiovasculaires chez les usagers de cannabis**

En considérant un taux de notification de 0,4% (Jouanjus 2012), les 35 cas identifiés dans la présente étude devraient correspondre en réalité à 8 750 complications cardiovasculaires potentielles en lien avec le cannabis (Tableau 7).

Il y aurait donc eu jusqu'à 2 750 cas en 2010, avec un taux d'incidence de 7,2 (IC95% : 7,0-7,5) pour 10 000 usagers actuels et 22,9 (22,4-23,4) pour 10 000 usagers réguliers.

**Tableau 7. Estimation du nombre « réel » de complications cardiovasculaires et de l'incidence correspondante chez les usagers de cannabis.**

Année	Nombre de cas observés	Nombre de cas estimé*	Incidence chez les usagers réguliers de cannabis**
2006	5	1 250	10,4 (10,1-10,7)
2007	5	1 250	10,4 (10,1-10,7)
2008	6	1 500	12,5 (12,1-12,9)
2009	8	2 000	16,7 (16,3-17,1)
2010	11	2 750	22,9 (22,4-23,4)
Total	35	8 750	-

\*Sur la base du taux de notification en addictovigilance : 0,4%. \*\*Les valeurs sont exprimées pour 10 000 usagers de cannabis. En 2010, il y avait 1,2 millions d'usagers réguliers de cannabis en France (Beck 2011).

## 5. Discussion

Parmi les notifications spontanées mentionnant du cannabis collectées par le réseau français des CEIP-Addictovigilance, la part de complications cardiovasculaires est passée de 1,1 à 3,6% entre 2006 et 2010. Ces complications étaient toutes « graves » et incluait des complications cardiaques et extra-cardiaques, principalement des syndromes coronariens aigus et des artériopathies périphériques. Le nombre de ces cas rapportés (n=35) était très faible en regard des prévalences de consommation du cannabis en France, où l'on compte 3,8, 1,2 et 0,5 millions d'usagers actuels, réguliers, et quotidiens.

La principale limite du système NotS est la sous-notification des cas d'abus et de dépendance aux substances à potentiel d'abus, et ce malgré son caractère obligatoire (Article R5132-114, Annexe 4) (CSP 2004). Cependant, comme c'est le cas par exemple en Pharmacovigilance, le système de notification spontanée est essentiel pour l'identification de signaux. Dans notre étude, l'augmentation du nombre de notifications de complications cardiovasculaires graves (taux de mortalité : 25,6%) en lien avec le cannabis devrait être considérée comme un signal fort en faveur de l'hypothèse selon laquelle le cannabis serait facteur de risque cardiovasculaire potentiel chez le jeune adulte (Nawrot 2011).

L'autre explication possible pour le faible nombre de cas est le fait que l'association entre le cannabis et les complications cardiovasculaires ne soit pas évidente à établir, d'autant plus que bien souvent les complications de l'usage du cannabis sont réduites aux seules complications neuropsychiatriques. Par exemple, dans une revue récente consacrée aux soins primaires et plus particulièrement à la prise en charge des troubles liés au cannabis, le système cardiovasculaire n'est pas évoqué (Winstock 2010).

La réalisation d'analyses toxicologiques n'a pas été systématique, or elles auraient pu permettre de mettre en évidence la consommation concomitante d'autres substances. Cependant, dans la plupart des cas où ces analyses étaient disponibles, le cannabis était la seule substance retrouvée.

Dans notre étude sur les hospitalisations associées avec l'utilisation de cannabis, 6,3% des hospitalisations correspondaient à des complications cardiovasculaires (Jouanjus 2011). Parmi celles-ci, quelques cas seulement avaient été notifiés au centre d'Addictovigilance de Toulouse. Nous pouvons donc nous attendre à ce que les cas décrits dans la présente étude soient largement sous-estimés, d'autant plus que le taux de notification est faible, estimé à 5% dans le champ de la pharmacovigilance (Begaud 2002), voire même à 0,4% si on considère le taux d'exhaustivité des NotS que nous avons évalué dans l'étude de capture-recapture (Jouanjus 2012). En plus, avec 13 centres régionaux d'Addictovigilance et des modalités hétérogènes de recueil, il n'est pas certain que toutes les zones géographiques soient également couvertes en France. Par ailleurs, les professionnels de santé ne peuvent pas toujours facilement attribuer ces complications au cannabis, à moins que le cannabis soit la seule substance consommée.

Certains patients (16/35, 46%) avaient des antécédents de pathologie cardiaque ou vasculaire, ou présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire. Ces informations n'étaient pas systématiquement documentées. D'après différents travaux, l'usage de cannabis présenterait un faible risque cardiovasculaire chez la plupart des sujets jeunes en bonne santé, alors qu'il engendrerait un risque important chez ceux présentant des pathologies cardiovasculaires (Jones 2002, Reece 2009). Dans notre étude, les patients présentaient ces complications quels que soient leurs antécédents et leur âge (25% avaient moins de 28,3 ans. Âge médian : 34,5 ans, Ecart interquartile : 28,3-39,0).

Si l'on tient compte du taux de notification, nous pouvons estimer que le nombre annuel de troubles cardiovasculaires associés au cannabis en France était compris entre 1 250 en 2006 et 2 750 en 2010 (Tableau 7). Ces nombres doivent être comparés aux 3,8 millions d'usagers actuels et 1,2 millions d'usagers réguliers de cannabis en France (Beck 2011), et au taux d'incidence des complications cardiovasculaires en population générale. Ce dernier est difficile à évaluer. Cependant, l'étude des causes de morts subites des jeunes danois âgés de moins de 35 ans a permis d'établir que près d'un tiers de ces décès restaient inexplicables et pourraient être dus à l'utilisation de substances dont le cannabis, bien que seulement 9% des décès avec des données toxicologiques aient été retrouvées positives pour les dérivés cannabinoïdes (Winkel 2011). En France, des registres de décès liés aux coronaropathies ciblent les 35-74 ans seulement et n'incluent pas les facteurs de risques associés tels que l'usage de substances psychoactives (Wagner 2012). Entre 2004 et 2007, les taux d'incidence moyens de décès par infarctus du myocarde et maladie coronarienne chez les 35-44 ans étaient estimés à 57/100 000 chez les hommes et 13/100 000 chez les femmes ; cependant, ces données sont difficilement transposables à notre étude.

Lors d'une exposition chronique au cannabis, la pression artérielle diminue, l'hypotension orthostatique disparaît, le volume sanguin augmente, la fréquence cardiaque ralentit. Ces éléments sont en faveur, au niveau du système nerveux central, d'une diminution de l'activité sympathique et d'une augmentation de l'activité parasympathique (Jones 2002). Ces effets peuvent s'inverser lors de l'existence d'une pathologie cardiaque ; le THC induit une vasoconstriction habituellement masquée par les autres effets sur le système nerveux autonome (Jones 2002). Or un vasospasme pourrait être l'origine commune à nombre des effets que nous décrivons dans cette étude. Ces troubles peuvent en effet être observés chez de jeunes adultes qui consomment des substances stimulantes comme la cocaïne ou les amphétamines dont les risques cardiovasculaires sont largement décrits, mais cela n'exclut pas l'existence de possibles autres causes (Westover 2007, Milroy 2011). Or, ces jeunes adultes sont aussi potentiellement des usagers réguliers de cannabis (Wu 2009, Smith 2011). Nos résultats nous amènent à recommander la recherche systématique d'un usage de cannabis, par l'interrogatoire et l'analyse urinaire. C'est également ce que préconisent Wolff et collègues (Wolff 2013). L'utilisation de cannabis étant socialement mieux acceptée que celle d'autres substances, elle est donc aussi susceptible d'être plus spontanément admise.

En ce qui concerne les artérites cannabiques, des cas d'ischémie des membres associées au cannabis sont également rapportés dans la littérature (Disdier 2001, Sidney 2002, Cottencin 2010). Les patients inclus dans notre étude pour artérite périphérique étaient en moyenne à la fois plus âgés (34,3 ans versus 28,5 ans) que ceux décrits dans soixante-dix rapports de cas d'artérites cannabiques (Cottencin 2010), et plus jeunes que des patients avec une maladie de Buerger, dont l'âge moyen est estimé à 35,0 ans (Ohta 2004).

## **6. Conclusions, implications et actions menées**

Bien que sous-notifiées, le nombre de ces complications n'a cessé d'augmenter pendant la période d'étude. Les complications cardiovasculaires représentaient 2% de l'ensemble des notifications associées au cannabis, que nous avons classifiées en complications cardiaques et extra-cardiaques. La plupart étaient des syndromes coronariens aigus, et des artériopathies périphériques. Ces observations confirment de précédents résultats et renforcent l'idée selon laquelle le cannabis pourrait être responsable de complications cardiovasculaires graves. Parmi les principales difficultés rencontrées pour l'identification de ces cas, on retrouve l'imputabilité, notamment en ce qui concerne les possibles diagnostics différentiels et le niveau de sensibilisation des professionnels de santé à l'égard de ce type d'effets particulier.

Les NotS constituent l'outil « classique » des CEIP-A, il s'agit de la première source de données à consulter pour évaluer l'émergence de nouveaux phénomènes, de nouvelles pratiques d'usage ou de substances problématiques. Cette source de données manque d'exhaustivité et donc de représentativité. Pour ces raisons, notre étude présente de nombreux biais. Cependant, elle constitue un bel exemple de travail collaboratif (le premier) dans le réseau français des CEIP-Addictovigilance. Nos résultats viennent compléter les données disponibles sur la possible implication du cannabis dans la survenue de complications cardiovasculaire.

Ce travail pourrait en amener d'autres suivant la même méthodologie, et focalisés sur un autre couple système (comme ici, le système cardiovasculaire) – substance à potentiel d'abus et de dépendance. De plus, il vient compléter les connaissances sur les risques associés à l'utilisation du cannabis et doit être considéré comme le point de départ de futures recherches. Par exemple, il pourrait être complété par une étude prospective avec le recueil de toutes les données hospitalières relatives aux complications cardiovasculaires dès l'admission.

## **CONCLUSION GENERALE**



## Conclusion générale

### 1. Synthèse

Dans cette thèse, nous avons cherché à quantifier les complications des substances à potentiel d'abus et de dépendance, en particulier le cannabis, à partir de différentes sources de données, et caractérisé ces complications, notamment somatiques et cardiovasculaires.

Nos deux premières études ont permis de caractériser les hospitalisations en lien avec l'usage de substances psychoactives, et d'estimer leur fréquence dans la zone géographique couverte par le CHU de Toulouse. La première a en outre évalué l'exhaustivité de la base de données du PMSI et des notifications spontanées (c'est-à-dire le taux de notification du système NotS en Midi-Pyrénées). Nous avons complété la seconde étude, qui éprouvait le PMSI spécifiquement sur les hospitalisations potentiellement liées à l'usage du cannabis, par deux études portant sur les aspects cardiovasculaires du cannabis : identifiés par le système de Notifications spontanées (NotS) d'une part, et repérés aux urgences cardiovasculaires de l'hôpital d'autre part. La seconde étude a montré qu'une part non négligeable des hospitalisations en lien avec l'usage du cannabis concernait l'appareil cardiovasculaire. La troisième étude a montré que les complications en lien avec le cannabis observées en France étaient principalement des syndromes coronariens aigus. Enfin, d'après les résultats d'une dernière étude (qui n'est pas présentée dans cette thèse), il semblerait que les jeunes consommateurs de cannabis présentent plus fréquemment des syndromes coronariens aigus de type non-ST+, pourtant inhabituels chez le sujet jeune et de moins bon pronostic.

Nous discuterons dans cette synthèse les différents points soulevés par nos travaux et en particulier, les forces et limites de l'utilisation des données du PMSI dans le champ de l'addictovigilance.

Tout d'abord, nous avons sous-estimé les complications graves de l'usage de substances psychoactives en les restreignant aux hospitalisations définies comme telles dans le PMSI. D'une part, ces hospitalisations ne couvrent qu'une partie des complications graves de l'usage de substances psychoactives ; pour des raisons pratiques (les registres de décès étant difficilement exploitables dans ce contexte, notamment en raison du grand nombre de décès sans analyse toxicologique), nous avons délibérément omis une partie des cas que nous recherchions. D'autre part, notre deuxième étude montre qu'il existe des imprécisions de codage dans le PMSI, avec probablement des hospitalisations en lien avec la prise de

substances mais non identifiées comme telles, ou alors non exploitables car identifiées par un code imprécis (par exemple, les codes « F19. » de « troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de drogues multiples ou d'autres substances psychoactives »).

C'est par toutes ces raisons que nous expliquons la faible exhaustivité du PMSI (22,6%) que nous retrouvons dans notre première étude. Cette source de donnée n'est donc pas la solution ultime au problème de la sous-notification, ce dont il faut être conscient lors de toute utilisation future de cette base de données. Toutefois, l'exhaustivité du PMSI est bien plus élevée que celle des deux autres sources étudiées : elle présente donc l'avantage d'être tout à fait complémentaire avec les données recueillies traditionnellement par le système d'addictovigilance français, et vient donc enrichir les sources de données possibles dans ce domaine de recherche.

Ensuite, nos conclusions reposent sur le nécessaire lien de causalité entre l'usage du cannabis et la survenue des complications que nous présentons. Certes, notre approche méthodologique ne nous permet pas d'établir objectivement ce lien. Mais malgré leurs faiblesses, nos travaux présentent l'avantage d'utiliser des approches méthodologiques distinctes, et toutes convergent vers l'idée d'un lien entre les complications cardiovasculaires que nous décrivons et l'usage du cannabis. De plus, le profil des patients reste constant : jeunes, masculins, et sans facteur de risque cardiovasculaire connu *a priori* à l'exception d'une consommation importante (et ancienne) de cannabis. D'autre part, si la pharmacologie des cannabinoïdes est bien décrite dans la littérature, les mécanismes physiopathologiques impliqués restent à définir, l'usage du cannabis étant décrit comme pouvant diversement affecter le système cardiovasculaire (en fonction de la dose et de l'ancienneté de la consommation, de la voie d'administration, de facteurs intra-individuels...). Cette causalité est bien sûr un point essentiel. Cependant, la question ne doit pas être un frein lors de l'utilisation future des données du PMSI pour l'identification des complications associées avec l'usage de substances psychoactives, ce lien ayant été établi sur des critères médicaux lors de l'hospitalisation. Dans notre deuxième étude, nous avons montré que la part d'hospitalisations en lien avec le cannabis s'élevait à 32% (224/701). En réalité, certaines hospitalisations n'avaient pas été retenues faute d'informations suffisantes dans le dossier médical, d'autres du fait de l'imprécision du codage. Avec notre algorithme, nous proposons de ne sélectionner que les hospitalisations présentant au moins deux diagnostics (un diagnostic principal et au moins un

diagnostic associé ou relié) ; cela devrait permettre de s'affranchir de ce problème, et à défaut d'être exhaustif, cela devrait permettre de limiter l'étude aux complications les plus graves.

Malgré leurs limites, nos travaux peuvent donc avoir d'importantes implications dans l'identification des complications graves de l'usage de substances psychoactives. Le PMSI étant commun à tous les établissements de santé français, publics et privés, nos résultats pourraient être appliqués dans le cadre d'études de plus grande ampleur, régionales ou nationales. De fait, nos travaux devraient contribuer à améliorer la détection des complications de l'abus de substances psychoactives, notamment du cannabis, et notamment par la bonne utilisation des données du PMSI. De ce fait, ces travaux répondent aux objectifs fixés par les Nations Unies dans la Convention de 1971 sur les substances psychotropes (Nations Unies 1972).

## **2. Perspectives**

Nos études apportent certaines réponses (notamment en caractérisant de façon qualitative et quantitative ces complications), et appellent à d'autres travaux sur les aspects suivants.

### **2.1. Travaux complémentaires**

#### **2.1.1 Algorithme**

Nous avons défini un algorithme à partir des résultats de notre deuxième étude et de deux études de faisabilité, qui ne sont pas présentées dans ce manuscrit et qui portaient sur les opiacés (codes CIM-10 « F-11. ») et la cocaïne (« F-14. ») (voir Chapitre II, Partie 1.) (Rodriguez 2009, Larrieu 2010). Cet algorithme a pour objectif d'améliorer l'extraction des séjours hospitaliers avec associations de codes diagnostiques pertinents de la base PMSI régionale (MiP) et qui pourraient, à terme, permettre l'extraction en routine à partir des bases hospitalières inter-régionales ou nationale.

Bien que nos résultats nous aient amenés à conclure que le PMSI pouvait être utilisé dans le cadre d'études pharmacoépidémiologiques, les critères que ces travaux nous ont permis de retenir pour une utilisation en routine de ces données restent relativement ouverts. Afin de les améliorer, nous souhaiterions pouvoir identifier les grandes classes de diagnostics d'intérêt.

Une difficulté qui s'est posée au cours de ces travaux était le faible nombre d'hospitalisations en lien avec l'usage de substances psychoactives identifiées comme telles dans le PMSI, ce petit effectif constituant un frein à l'élaboration de critères généralisables. Afin de répondre à ces objectifs, nous envisageons deux axes de recherche :

- Les modalités de codage ayant évolué ces dernières années, nous souhaitons appliquer au PMSI 2012-2013 la même approche méthodologique que celle que nous avons déjà réalisée, c'est-à-dire en confrontant les données du PMSI (codes « F-11. », « F-12. » et « F-14. » notamment) aux courriers de sorties et résultats d'analyses toxicologiques, et comparer les résultats à ceux qui portaient sur la période 2007-2008. Cette étude présenterait en outre l'intérêt de nous permettre d'évaluer la reproductibilité de notre méthodologie.
- Par ailleurs, nous voulons analyser les diagnostics (associés et reliés) qui avaient été posés au cours des hospitalisations extraites dans le cadre de notre étude de capture-recapture, afin de poursuivre notre analyse et d'améliorer les critères de notre algorithme.

### ***2.1.2 Exploration des données du PMSI***

Le fait que nous ayons pu établir la qualité des données du PMSI en termes d'adéquation du codage et des diagnostics posés devrait nous autoriser à avancer dans l'analyse de ces données, en appliquant des méthodes statistiques habituellement utilisées en pharmacoépidémiologie. Cela a été fait aux Etats-Unis dans un contexte très similaire, avec une régression logistique à partir de données hospitalières informatisées dans lesquelles les diagnostics posés sont enregistrés systématiquement (Westover 2007). Cette étude a permis de mettre en évidence que les accidents vasculaires cérébraux ischémiques liés à l'abus de substances étaient d'abord liés au tabac, puis à la cocaïne et ensuite au cannabis.

### ***2.2. Collaboration en cours***

Nous collaborons actuellement avec une équipe de cardiologues du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse dans le cadre d'une étude portant sur l'évaluation de la consommation de cannabis chez les patients de moins de 50 ans admis aux urgences

cardiologiques pour infarctus du myocarde. Ce travail, qui vient compléter les données de nos études sur l'identification des complications cardiovasculaires potentielles du cannabis, n'est pas présenté dans ce manuscrit.

En 6 mois, 64 patients ont été inclus, parmi lesquels 15 (20,3%) avaient consommé du cannabis dans les 24 heures précédant l'IM. Il s'agissait fréquemment de consommateurs quotidiens de cannabis. Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients ayant consommé du cannabis dans les 24 heures (groupe « exposé ») et ceux ne l'ayant pas fait (groupe « non-exposé »), que ce soit concernant l'âge, le genre ou les facteurs de risque cardiovasculaire habituels. Par contre, il y avait significativement plus d'infarctus du myocarde non ST+ dans le groupe « exposé » (RC= 4,6 ; Intervalle de confiance à 95% : 1,3-15,75). Ces observations nous ont amenés à conclure :

- que la consommation de cannabis est fréquente chez les sujets de moins de 50 ans admis aux urgences cardiaques pour infarctus du myocarde. À titre de comparaison, la prévalence de l'usage occasionnel de cannabis est estimée à 7,8% en France (Beck 2011).
- qu'il existe une proportion plus élevée d'IM sans élévation du segment ST chez les sujets exposés au cannabis. Ce constat est préoccupant dans la mesure où il s'agit d'une forme habituellement peu fréquemment observée chez le sujet jeune et de moins bon pronostic.

Au vu de ces résultats, la recherche d'une consommation de cannabis devrait être systématique. Ces travaux pourraient servir de point de départ à des études épidémiologiques de plus grande envergure afin de connaître l'impact cardiovasculaire réel de la consommation de cannabis, qui pourrait pour le moment être largement sous-évalué.

### ***2.3. Collaborations envisagées***

Dans un autre contexte, nous souhaiterions développer une collaboration avec une équipe lilloise qui applique des techniques informatiques éprouvées aux données biomédicales. En particulier, les chercheurs ont développé une méthodologie de recherche dans le domaine de l'informatique médicale et des biostatistiques, notamment dans le but d'améliorer les

techniques de détection des événements indésirables médicamenteux à partir de sources de données hospitalières (Chazard 2011, 2011, 2012).

Une collaboration, mise en perspective des résultats apportés par nos travaux de thèse, pourrait permettre de développer une méthodologie similaire, mais spécifiquement dédiée aux substances psychoactives et aux problématiques que cela engendre habituellement. Cette méthodologie devrait donc être extrapolable au réseau français des CEIP-Addictovigilance afin d'améliorer l'identification des complications de l'usage de ces substances, mais serait également utile à l'équipe d'accueil dans le cadre d'études sur des molécules à potentiel d'abus et de dépendance.

Cette collaboration pourrait faire l'objet d'un stage post-doctoral.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



## Références bibliographiques

- Ahmed SH, Lenoir M, Guillem K. *Neurobiology of addiction versus drug use driven by lack of choice*. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; **23**: 581-7.
- Ameri A. *The effects of cannabinoids on the brain*. *Prog. Neurobiol.* 1999; **58**: 315-348.
- APA. *DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé*. American psychiatric association (APA). Issy-les-Moulineaux: Masson Editeur; 2004.
- Appelboam A, Oades PJ. *Coma due to cannabis toxicity in an infant*. *Eur. J. Emerg. Med. Off. J. Eur. Soc. Emerg. Med.* juin 2006; **13**: 177-179.
- Aronow WS, Cassidy J. *Effect of smoking marijuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; **17**: 549-554.
- Arora S, Goyal H, Aggarwal P, Kukar A. *ST-segment elevation myocardial infarction in a 37-year-old man with normal coronaries--it is not always cocaine!* *Am. J. Emerg. Med.* nov 2012; **30**: 2091.e3-5.
- Aryana A, Williams MA. *Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty?* *Int. J. Cardiol.* 31 mai 2007; **118**: 141-144.
- Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. *Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis*. *BMJ.* 2012; **344**: e536-e536.
- Asensio S, Romero MJ, Palau C, Sanchez A, Senabre I, Morales JL, Carcelen R, Romero FJ. *Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study*. *Addict. Biol.* 2010; **15**: 504-516.
- Ashton CH. *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review*. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2001; **178**: 101-106.
- Bachs L, Mørland H. *Acute cardiovascular fatalities following cannabis use*. *Forensic Sci. Int.* 2001; **124**: 200-203.
- Barber PA, Pridmore HM, Krishnamurthy V, Roberts S, Spriggs DA, Carter KN, Anderson NE. *Cannabis, Ischemic Stroke, and Transient Ischemic Attack: A Case-Control Study*. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013; **44**: 2327-9.
- Bátkai S, Pacher P. *Endocannabinoids and cardiac contractile function: pathophysiological implications*. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* 2009; **60**: 99-106.
- Baumevielle M, Miremont G, Haramburu F, Maurain C, Bégau B. *The French system of evaluation of dependence: establishment in a legal system [French]*. *Thérapie.* 2001; **56**: 15-22.

- Baumevielle M, Daveluy A, Maurain C, Bégau B, Haramburu F. *Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007*. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009; **23**: 345-349.
- Beck F, Legleye S, Spilka S. *Cannabis, cocaïne, ecstasy: entre expérimentation et usage régulier*. Baromètre Santé 2005 [Internet]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Saint-Denis; 2007. p. 169-221. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf>
- Beck F, Legleye S, Obradovic I, Mutatayi C, Cohen B, Karila L. *[Drug use among youths]*. *Médecine Sci. MS.* 2008; **24**: 758-767.
- Beck F, Guignard R, Tovar M, Spilka S. *Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010 - Exploitation des données du Baromètre santé*. Tendances. OFDT. 2011; 76:6p.
- Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. *Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France*. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2002; **288**: 1588.
- Benowitz NL, Jones RT. *Cardiovascular effects of prolonged delta-9-tetrahydrocannabinol ingestion*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; **18**: 287-297.
- Benson MK, Bentley AM. *Lung disease induced by drug addiction*. *Thorax.* 1995; **50**: 1125-1127.
- Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete multivariate analysis: Theory and practice*. New York, NY, USA: Springer Science + Business Media, LLC; 2007.
- Boeuf O, Lapeyre-Mestre M. *Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey*. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 2007; **30**: 265-276.
- Butler SF, Budman SH, Licari A, Cassidy TA, Liroy K, Dickinson J, Brownstein JS, Benneyan JC, Green TC, Katz N. *National addictions vigilance intervention and prevention program (NAVIPPRO): a real-time, product-specific, public health surveillance system for monitoring prescription drug abuse*. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2008; **17**: 1142-1154.
- Butler SF, Black RA, Cassidy TA, Dailey TM, Budman SH. *Abuse risks and routes of administration of different prescription opioid compounds and formulations*. *Harm. Reduct. J.* 2011; **8**: 29.
- Cai R, Crane E, Poneleit K, Paulozzi L. *Emergency department visits involving nonmedical use of selected prescription drugs in the United States, 2004-2008*. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2010; **24**: 293-297.
- Cappelli F, Lazzeri C, Gensini GF, Valente S. *Cannabis: a trigger for acute myocardial infarction? A case report*. *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown Md.* 2008; **9**: 725-728.
- Carstairs SD, Fujinaka MK, Keeney GE, Ly BT. *Prolonged coma in a child due to hashish ingestion with quantitation of THC metabolites in urine*. *J. Emerg. Med.* 2011; **41**: e69-71.
- Chao A, Tsay PK, Lin SH, Shau WY, Chao DY. *The applications of capture-recapture models to epidemiological data*. *Stat. Med.* 2001; **20**: 3123-3157.

- Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. *The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records*. Stud. Health Technol. Inform. 2011; **166**: 169-179.
- Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. *Data mining to generate adverse drug events detection rules*. IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed. Publ. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2011; **15**: 823-830.
- Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. *A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention*. Stud. Health Technol. Inform. 2012; **180**: 766-770.
- Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Muñoz A. *The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS)*. Pain Med. Malden Mass. 2007; **8**: 157-170.
- Cole C, Jones L, McVeigh J, Kicman A, Syed Q, Bellis M. *Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence*. Drug Test. Anal. 2011; **3**: 89-96.
- Cormack RM. *Interval Estimation for Mark-Recapture Studies of Closed Populations*. Biometrics. 1992; **48**: 567-576.
- Corrigan D. *The pharmacology of cannabis: issues for understanding its use*. Cannabis Read. Glob. Issues Local Exp. Monogr. Ser. 8 Vol. 1. Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; 2008. p. 27-37.
- Costes J-M. *Cannabis, données essentielles*. Saint-Denis, France: OFDT; 2007. p. 232.
- Cota D, Steiner M-A, Marsicano G, Cervino C, Herman JP, Grübler Y, Stalla J, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. *Requirement of cannabinoid receptor type 1 for the basal modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function*. Endocrinology. 2007; **148**: 1574-1581.
- Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, Goudemand M, Reynaud M. *Cannabis arteritis: review of the literature*. J. Addict. Med. 2010; **4**: 191-196.
- Cox S, Shipley M. *Counting the uncatchable? An epidemiological method for counting drug misusers*. Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 1997; **32**: 19-23.
- Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. *Effects of Cannabis on Neurocognitive Functioning: Recent Advances, Neurodevelopmental Influences, and Sex Differences*. Neuropsychol. Rev. 2012; **23**: 117-37.
- CSP. *Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. Version consolidée au 4 novembre 2012 [Internet]*. 1990. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=D469F417A98D389B1A956FA92149A2AC.tpdjo05v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000000533085&dateTexte=20130521](http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=D469F417A98D389B1A956FA92149A2AC.tpdjo05v_3?cidTexte=JORFTEXT000000533085&dateTexte=20130521)

CSP. *Article R.5132-114 du 8 août 2004 [Internet]*. 2004. Disponible sur: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?jsessionid=619DB47C93353C5E7CC664DB9F25526F.tpdjo02v\\_1?idArticle=LEGIARTI000006915744&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120514](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?jsessionid=619DB47C93353C5E7CC664DB9F25526F.tpdjo02v_1?idArticle=LEGIARTI000006915744&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120514)

CSP. *Article L.3421-1 du 5 mars 2007 relatif à la pénalisation de l'usage illicite de stupéfiants [Internet]*. 2007. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006688173&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130516>

CSP. *Articles R.5132-97 et 98 du 5 février 2007 [Internet]*. 2007. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000006915722&idSectionTA=LEGISCTA000006196619&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111123>

CSP. *Article L.6113-7 Modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 4 [Internet]*. 2010. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690711>

CSP. *Article L.6113-8 Modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 9 (V) [Internet]*. 2010. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690711>

CSP. *Arrêté du 30 juin 2011 relatif au recueil et au traitement des données d'activité médicale des établissements de santé publics ou privés ayant une activité en soins de suite et de réadaptation et à la transmission d'informations issues de ce traitement, dans les conditions définies aux articles L. 6113-7 et L. 6113-8 du code de la santé publique [Internet]*. 2011. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024290191&dateTexte=&categorieLien=id>

CSP. *Article R.5121-152 Modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5 [Internet]*. 2012. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000026596752&idSectionTA=LEGISCTA000006196559&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130829>

Dean C. *Endocannabinoid modulation of sympathetic and cardiovascular responses to acute stress in the periaqueductal gray of the rat*. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011; **300**: R771-779.

Delamare J, Delamare F, Gélis-Malville E, Delamare L, Péquignot H. *Dictionnaire illustré des termes de médecine Garnier-Delamare. 31ème édition*. Maloine; 2012.

Demuth DG, Molleman A. *Cannabinoid signalling*. *Life Sci.* 2006; **78**: 549-563.

DiBlasio AM, Vignali M, Gentilini D. *The endocannabinoid pathway and the female reproductive organs*. *J. Mol. Endocrinol.* 2013; **50**: R1-9.

- Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Conri C, Devulder B, Swiader L, Piquet P, Branchereau A, Jouglard J, Moulin G, Weiller PJ. *Cannabis arteritis revisited--ten new case reports*. *Angiology*. 2001; **52**: 1-5.
- Djezzar S, Questel F, Burin E, Dally S. *Chemical submission: results of 4-year French inquiry*. *Int. J. Legal Med.* 2009; **123**: 213-219.
- Duchene C, Olindo S, Chausson N, Jeannin S, Cohen-Tenoudji P, Smadja D. *Cannabis-induced cerebral and myocardial infarction in a young woman [French]*. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2010; **166**: 438-442.
- Dunn J, Ferri CP. *Epidemiological methods for research with drug misusers: review of methods for studying prevalence and morbidity*. *Rev. Saúde Pública*. 1999; **33**: 206-215.
- Effertz T, Mann K. *The burden and cost of disorders of the brain in Europe with the inclusion of harmful alcohol use and nicotine addiction*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; **23**: 742-8.
- Finsterer J, Christian P, Wolfgang K. *Occipital stroke shortly after cannabis consumption*. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2004; **106**: 305-308.
- Fratia W, Fattore L. *Molecular mechanisms of cannabinoid addiction*. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2013; **23**: 487-492.
- Frauger E, Vigneau C, Orléans V, Thirion X, Jolliet P, Micallef J, Réseau des CEIP. *Consumption of cannabis among subjects with history of abuse/dependence or under an opiate maintenance therapy: OPPIDUM data in 2006 and main trends since 2004 [French]*. *Thérapie*. 2008; **63**: 119-127.
- Frauger E, Pauly V, Natali F, Pradel V, Reggio P, Coudert H, Thirion X, Micallef J. *Patterns of methylphenidate use and assessment of its abuse and diversion in two French administrative areas using a proxy of deviant behaviour determined from a reimbursement database: main trends from 2005 to 2008*. *CNS Drugs*. 2011; **25**: 415-424.
- Frauger E, Pauly V, Pradel V, Rouby F, Arditti J, Thirion X, Lapeyre Mestre M, Micallef J. *Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network*. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2011; **25**: 633-641.
- Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, Braunstein D, Thirion X, Micallef J. *OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France*. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013; [Epub ahead of print].
- Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos JC. *The capture-recapture applied to epidemiology: principles, limits and application [French]*. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2002; **50**: 219-232.
- García-Gil MDM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, Rodriguez J, Williams T, Van Staa T, Bolívar B. *Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP)*. *Inform. Prim. Care*. 2011; **19**: 135-145.

- Garland EL, Howard MO. *Volatile substance misuse: clinical considerations, neuropsychopharmacology and potential role of pharmacotherapy in management*. CNS Drugs. 2012; **26**: 927-935.
- Gorelick DA, Heishman SJ. *Methods for clinical research involving cannabis administration*. Methods Mol. Med. 2006; **123**: 235-253.
- Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Ortemann-Renon C, Bonnet D, Huestis MA. *Tolerance to effects of high-dose oral  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers*. J. Anal. Toxicol. 2013; **37**: 11-16.
- Gorzalka BB, Hill MN, Chang SCH. *Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function*. Horm. Behav. 2010; **58**: 91-99.
- Graham JD. *Cannabis and the cardiovascular system*. Br. Med. J. 1978; **1**: 857.
- Grassin F, André M, Rallec B, Combes E, Vinsonneau U, Paleiron N. *Fatal alveolar haemorrhage following a « bang » of cannabis [French]*. Rev. Mal. Respir. 2011; **28**: 919-923.
- Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, ESC Committee for Practice Guidelines. *ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur. Heart J. 2011; **32**: 2999-3054.
- Hibell B, Guttormsson U, Ahlström S, Balakireva O, Bjarnason T, Kokkevi A, Kraus L. *The 2011 ESPAD Report - Substance Use Among Students in 36 European Countries*. Stockholm, Sweden: The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN); 2012 [cité 1 sept 2013]. p. 394. Disponible sur: [http://www.espad.org/Uploads/ESPAD\\_reports/2011/The\\_2011\\_ESPAD\\_Report\\_FULL\\_2012\\_10\\_29.pdf](http://www.espad.org/Uploads/ESPAD_reports/2011/The_2011_ESPAD_Report_FULL_2012_10_29.pdf)
- Hobbs FDR, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. *Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe*. QJM Mon. J. Assoc. Physicians. 2010; **103**: 727-739.
- Hook EB, Regal RR. *Recommendations for presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology*. J. Clin. Epidemiol. 1999; **52**: 917-926; discussion 929-933.
- Hook EB, Regal RR. *Validity of Methods for Model Selection, Weighting for Model Uncertainty, and Small Sample Adjustment in Capture-Recapture Estimation*. Am. J. Epidemiol. 1997; **145**: 1138 -1144.
- Hook EB, Regal RR. *On the need for a 16th and 17th recommendation for capture-recapture analysis*. J. Clin. Epidemiol. 2000; **53**: 1275-1276.

- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors*. Pharmacol. Rev. 2002; **54**: 161-202.
- Hunault CC, Mensinga TT, de Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, Leenders MEC, Meulenbelt J. *Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC*. Psychopharmacology (Berl.). 2008; **201**: 171-181.
- INCB. *List of Psychotropic Substances under International Control: Green list, 24th edition [Internet]*. International Narcotics Control Board (INCB); 2010 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.incb.org/documents/Psychotropics/green\\_lists/Green\\_list\\_ENG\\_2010\\_53991\\_with\\_logo.pdf](http://www.incb.org/documents/Psychotropics/green_lists/Green_list_ENG_2010_53991_with_logo.pdf)
- INSERM (dir.). *Cannabis – Quels effets sur le comportement et la santé ? Rapport*. Paris: Les éditions INSERM; 2001 [cité 1 sept 2013]. p. 429. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/10608/171>
- Járai Z, Wagner JA, Varga K, Lake KD, Compton DR, Martin BR, Zimmer AM, Bonner TI, Buckley NE, Mezey E, Razdan RK, Zimmer A, Kunos G. *Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1999; **96**: 14136-14141.
- Jones RT. *Cardiovascular system effects of marijuana*. J. Clin. Pharmacol. 2002; **42**: 58S-63S.
- Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. *Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2011; **71**: 758-765.
- Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. *Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2012; **21**: 733-41.
- Joyeux M, Arnaud C, Godin-Ribuot D, Demenge P, Lamontagne D, Ribuot C. *Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect conferred by heat stress preconditioning in isolated rat hearts*. Cardiovasc. Res. 2002; **55**: 619-625.
- Karabulut A, Cakmak M. *ST segment elevation myocardial infarction due to slow coronary flow occurring after cannabis consumption*. Kardiol. Pol. 2010; **68**: 1266-1268.
- Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Broderick JP, Kleindorfer DO. *Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population*. Neurology. 2012; **79**: 1781-1787.
- Koethe D, Gerth CW, Neatby MA, Haensel A, Thies M, Schneider U, Emrich HM, Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Leweke FM. *Disturbances of visual information processing in early states of psychosis and experimental delta-9-tetrahydrocannabinol altered states of consciousness*. Schizophr. Res. 2006; **88**: 142-150.

- Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. *Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics*. J. Clin. Invest. 2012; **122**: 3387-3393.
- Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C. *Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines*. Schizophr. Res. 2010; **121**: 107-117.
- Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Bátkai S. *Endocannabinoids and the control of energy homeostasis*. J. Biol. Chem. 2008; **283**: 33021-33025.
- Kwolek G, Zakrzaska A, Schlicker E, Göthert M, Godlewski G, Malinowska B. *Central and peripheral components of the pressor effect of anandamide in urethane-anaesthetized rats*. Br. J. Pharmacol. 2005; **145**: 567-575.
- Larrieu C. *Les conséquences graves de l'abus d'opiacés dans la région toulousaine*. Mémoire de Stage de M1 Biologie Santé. Toulouse: EA 3696: Unité de Pharmacoépidémiologie, Laboratoire de Pharmacologie Clinique, UPS, Université de Toulouse III; 2010 p. 16.
- Larson A, Bammer G. *Why? Who? How? Estimating numbers of illicit drug users: lessons from a case study from the Australian Capital Territory*. Aust. N. Z. J. Public Health. 1996; **20**: 493-499.
- Leblanc A, Tirel-Badets A, Paleiron N, Castellant P, Cornily J-C, Andre M, Grassin F, Feuvrier Y, Blanchard C, Zagnoli F, Quiniou G, Vinsonneau U. *[Cannabis and myocardial infarction without angiographic stenosis in young patient: guilty or not guilty? A case report]*. Ann. Cardiol. Angéiologie. 2011; **60**: 154-158.
- Leweke FM, Schneider U, Radwan M, Schmidt E, Emrich HM. *Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in Man*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2000; **66**: 175-181.
- Loftis JM, Huckans M. *Substance use disorders: Psychoneuroimmunological mechanisms and new targets for therapy*. Pharmacol. Ther. 2013; **139**: 289-300.
- Lott IT, McGregor M, Engelman L, Touchette P, Tournay A, Sandman C, Fernandez G, Plon L, Walsh D. *Longitudinal prescribing patterns for psychoactive medications in community-based individuals with developmental disabilities: utilization of pharmacy records*. J. Intellect. Disabil. Res. JIDR. 2004; **48**: 563-571.
- Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. *Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2006; **62**: 225-231.
- Maldonado R. *Study of cannabinoid dependence in animals*. Pharmacol. Ther. 2002; **95**: 153-164.
- Maldonado R. *Propriétés addictives des cannabinoïdes et rôle du système endocannabinoïde dans l'addiction, XIIèmes Rencontres du CEIP de Toulouse*. Présentation orale. Toulouse; 2008.

- Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P. *Neurochemical basis of cannabis addiction*. Neuroscience. 2011; **181**: 1-17.
- Mallaret M, Dal'Bo-Rohrer D, Demattéis M. *Adverse effects of marijuana [French]*. Rev. Prat. 2005; **55**: 41-49.
- Mateo I, Pinedo A, Gomez-Beldarrain M, Basterretxea JM, Garcia-Monco JC. *Recurrent stroke associated with cannabis use*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; **76**: 435-437.
- Mathew RJ, Wilson WH, Davis R. *Postural syncope after marijuana: a transcranial Doppler study of the hemodynamics*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2003; **75**: 309-318.
- Matsunaga T, Kishi N, Higuchi S, Watanabe K, Ohshima T, Yamamoto I. *CYP3A4 is a major isoform responsible for oxidation of 7-hydroxy-Delta(8)-tetrahydrocannabinol to 7-oxo-delta(8)-tetrahydrocannabinol in human liver microsomes*. Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem. 2000; **28**: 1291-1296.
- McCann UD, Edwards RR, Smith MT, Kelley K, Wilson M, Sgambati F, Ricaurte G. *Altered pain responses in abstinent ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, «ecstasy») users*. Psychopharmacology (Berl.). 2011; **217**: 475-484.
- McMillan GP, Bedrick E, C'deBaca J. *A Bayesian model for estimating the effects of drug use when drug use may be under-reported*. Addict. Abingdon Engl. 2009; **104**: 1820-1826.
- Meuleners LB, Duke J, Lee AH, Palamara P, Hildebrand J, Ng JQ. *Psychoactive medications and crash involvement requiring hospitalization for older drivers: a population-based study*. J. Am. Geriatr. Soc. 2011; **59**: 1575-1580.
- Mewton L, Teesson M, Slade T, Grove R. *The epidemiology of DSM-IV alcohol use disorders amongst young adults in the Australian population*. Alcohol Alcohol. Oxf. Oxf. 2011; **46**: 185-191.
- Michel-Monigadon D, Steffens S, Molica F, Mach F, Montecucco F. *Update on the endocannabinoid-mediated regulation of gelatinase release in arterial wall physiology and atherosclerotic pathophysiology*. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012; **10**: 1481-1486.
- Milroy CM, Parai JL. *The histopathology of drugs of abuse*. Histopathology. 2011; **59**: 579-593.
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. *Triggering myocardial infarction by marijuana*. Circulation. 2001; **103**: 2805-2809.
- Molly C, Mory O, Basset T, Patural H. *Acute cannabis poisoning in a 10-month-old infant [French]*. Arch Pediatr. 2012; **19**: 729-732.
- Montastruc J-L. *Lexique de Pharmacologie Médicale [Internet]*. Toulouse; 2011 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/pharmacie/2011-2012\\_Lexique\\_Pharmacologie.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/pharmacie/2011-2012_Lexique_Pharmacologie.pdf)

- Montastruc J-L, Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Lapeyre-Mestre M. *Use of the capture-recapture method to assess the frequency of « serious » adverse drug reactions: experience of Toulouse University Hospital [French]*. Bull Acad Natl Med. 2008; **192**: 421-430; discussion 430-431.
- Moracchini C, Orleans V, Miloudi S, Frauger E, Micallef J, Thirion X. *General Practitioners' Contribution to Dependence Assessment: the OPEMA Programme [French]*. Therapie. 2012; **67**: 397-404.
- Nair P, Robertson A, Macwalter R. *An unusual cause of syncope*. BMJ Case Reports. 2009; **2009**.
- Nations Unies. *Convention de 1971 sur les substances psychotropes [Internet]*. Vienna; 1971 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention\\_1971\\_fr.pdf](http://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_fr.pdf)
- Nations Unies. *Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement de la Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 [Internet]*. Geneva, Switzerland; 1972 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention\\_1961\\_fr.pdf](http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf)
- Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. *Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment*. Lancet. 2011; **377**: 732-740.
- Nichols DE. *Hallucinogens*. Pharmacol. Ther. 2004; **101**: 131-181.
- [No authors listed]. *Adverse effects of cannabis*. Prescrire Int. 2011; **20**: 18-23.
- Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, Mallaret M, Jouanjus E, Micallef J. *Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse*. Pain Physician. 2013; **16**: 89-100.
- O'Daly OG, Trick L, Scaife J, Marshall J, Ball D, Phillips ML, Williams SSC, Stephens DN, Duka T. *Withdrawal-associated increases and decreases in functional neural connectivity associated with altered emotional regulation in alcoholism*. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. 2012; **37**: 2267-2276.
- O'Sullivan SE, Tarling EJ, Bennett AJ, Kendall DA, Randall MD. *Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005; **337**: 824-831.
- O'Sullivan SE, Kendall PJ, Kendall DA. *Endocannabinoids and the cardiovascular response to stress*. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 2012; **26**: 71-82.
- OEDT. *Rapport annuel 2012: état du phénomène de la drogue en Europe*. Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne, Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT); 2012. p. 111.
- OEDT. *Rapport européen sur les drogues 2013: tendances et évolutions*. Luxembourg: Office des publications de l'Union européenne; 2013 [cité 1 sept 2013]. p. 74. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/edr2013rap.pdf>

- Ohta, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I. *Clinical and social consequences of buerger disease*. J. Vasc. Surg. 2004; **39**: 176-180.
- Pacher P, Kunos G. *Modulating the endocannabinoid system in human health and disease - successes and failures*. FEBS J. 2013; **280**: 1918-43.
- Park B, McPartland JM, Glass M. *Cannabis, cannabinoids and reproduction*. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2004; **70**: 189-197.
- Pauly V, Frauger E, Pradel V, Nordmann S, Pourcel L, Natali F, Sciortino V, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, Thirion X. *Monitoring of benzodiazepine diversion using a multi-indicator approach*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2011; **26**: 268-277.
- Pertwee RG. *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors*. Pharmacol. Ther. 1997; **74**: 129-180.
- Pertwee RG. *Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities*. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2012; **367**: 3353-3363.
- Pradel V, Thirion X, Ronfle E, Masut A, Micallef J, Bégaud B. *Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database*. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2004; **13**: 473-481.
- Pratt-Hyatt M, Zhang H, Snider NT, Hollenberg PF. *Effects of a commonly occurring genetic polymorphism of human CYP3A4 (I118V) on the metabolism of anandamide*. Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem. 2010; **38**: 2075-2082.
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR. *Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users*. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 2009; **23**: 266-277.
- Reece AS. *Chronic toxicology of cannabis*. Clin. Toxicol. Phila. Pa. 2009; **47**: 517-524.
- Rey G, Boniol M, Jouglu E. *Estimating the number of alcohol-attributable deaths: methodological issues and illustration with French data for 2006*. Addict. Abingdon Engl. 2010; **105**: 1018-1029.
- Rhodes T, Hedrich D. *Harm reduction: evidence, impacts and challenges*. Lisbon, Portugal: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA); 2010 [cité 1 sept 2013]. p. 468. Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/monographs/harm-reduction>
- Ribuot C, Lamontagne D, Godin-Ribuot D. *Cardiac and vascular effects of cannabinoids: toward a therapeutic use? [French]*. Ann. Cardiol. Angéiologie. 2005; **54**: 89-96.
- De los Ríos F, Kleindorfer DO, Khoury J, Broderick JP, Moomaw CJ, Adeoye O, Flaherty ML, Khatri P, Woo D, Alwell K, Eilerman J, Ferioli S, Kissela BM. *Trends in substance*

- abuse preceding stroke among young adults: a population-based study*. Stroke J. Cereb. Circ. 2012; **43**: 3179-3183.
- Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S. *Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study)*. Am. J. Cardiol. 2006; **98**: 478-484.
- Rodriguez M. *Evaluation du risque d'évènements indésirables graves liés à la prise de cocaïne*. Mémoire de Stage de M1 Biologie Santé. ToulouseToulouse: EA 3696: Unité de Pharmacoépidémiologie, Laboratoire de Pharmacologie Clinique, UPS, Université de Toulouse III; 2009 p. 16.
- De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. *L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites*. Prat. Organ. Soins. 2009; **40**: 213-23.
- SAMHSA. *Drug Abuse Warning Network, 2010: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits [Internet]*. HHS Publication. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA); 2012 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.samhsa.gov/data/2k13/DAWN2k10ED/DAWN2k10ED.pdf>
- Sattout AH, Nicol MF. *Cardiac arrest following cannabis use: a case report*. Cases J. 2009; **2**: 208.
- Schlauch RC, Gwynn-Shapiro D, Stasiewicz PR, Molnar DS, Lang AR. *Affect and craving: positive and negative affect are differentially associated with approach and avoidance inclinations*. Addict. Behav. 2013; **38**: 1970-1979.
- Sidney S. *Cardiovascular consequences of marijuana use*. J. Clin. Pharmacol. 2002; **42**: 64S-70S.
- Singla S, Sachdeva R, Mehta JL. *Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease*. Clin. Cardiol. juin 2012; **35**: 329-335.
- Smith DE. *The process addictions and the new ASAM definition of addiction*. J. Psychoactive Drugs. 2012; **44**: 1-4.
- Smith GW, Farrell M, Bunting BP, Houston JE, Shevlin M. *Patterns of polydrug use in Great Britain: findings from a national household population survey*. Drug Alcohol Depend. 2011; **113**: 222-228.
- Spilka S, Le Nézet O, Tovar M. *Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 - Onze ans de mesure des usages de drogues licites et illicites en population adolescente*. Tendances. OFDT. 2012; 79:4p.
- Stone JM, Fisher HL, Major B, Chisholm B, Woolley J, Lawrence J, Rahaman N, Joyce J, Hinton M, Johnson S, Young AH. *Cannabis use and first-episode psychosis: relationship with manic and psychotic symptoms, and with age at presentation*. Psychol. Med. 2013; 1-8.
- Surugiu ME, Mincă DG. *European dimension of cannabinoid-like products use*. J. Med. Life. 2012; **5**: 79-81.

- Sweetman S. *Cannabis*. In: *Martindale: the complete drug reference, 35th edition*. Pharmaceutical press; 2007 [cité 1 sept 2013]. p. 2064-5. Disponible sur: <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale>
- Swendsen J. *Le grand retour du craving, Les Journées de la Société française d'alcoologie (SFA)*. Présentation orale. Paris; 2013.
- Thanvi BR, Treadwell SD. *Cannabis and stroke: is there a link?* Postgrad. Med. J. 2009; **85**: 80-83.
- Theunissen EL, Kauert GF, Toennes SW, Moeller MR, Sambeth A, Blanchard MM, Ramaekers JG. *Neurophysiological functioning of occasional and heavy cannabis users during THC intoxication*. Psychopharmacology (Berl.). 2012; **220**: 341-350.
- UNODC. *World drug report 2012 [Internet]*. New York, USA: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), United Nations publication; 2012 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR\\_2012\\_web\\_small.pdf](http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf)
- Vaissade L, Legleye S. *Capture-recapture estimates of the local prevalence of problem drug use in six French cities*. Eur. J. Public Health. 2009; **19**: 32-37.
- Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrières J, Dallongeville J, Haas B, Ducimetière P. *Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers*. Eur. J. Prev. Cardiol. 2012; [Epub ahead of print].
- Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. *Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2010; **34**: 871-876.
- Watanabe K, Yamaori S, Funahashi T, Kimura T, Yamamoto I. *Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes*. Life Sci. 2007; **80**: 1415-1419.
- Weekes JC, Cotton S, McGrady ME. *Predictors of substance use among black urban adolescents with asthma: a longitudinal assessment*. J. Natl. Med. Assoc. 2011; **103**: 392-398.
- Wells DL, Ott CA. *The « new » marijuana*. Ann. Pharmacother. 2011; **45**: 414-417.
- Westover AN, McBride S, Haley RW. *Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients*. Arch. Gen. Psychiatry. 2007; **64**: 495-502.
- WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO) Press; 1992 [cité 1 sept 2013]. p. 263. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRNBOOK.pdf>

- WHO. *Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance : résumé*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO) Press; 2004 [cité 1 sept 2013]. p. 40. Disponible sur: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/en/Neuroscience\\_F.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience_F.pdf)
- WHO. *WHO Technical Consultation on the Assessment of Prevention and Treatment Systems for Substance Use Disorders*. Geneva, Switzerland: Department of Mental Health and Substance Abuse, WHO; 2006 [cité 1 sept 2013]. Disponible sur: [http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/saims\\_report\\_2006.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/activities/saims_report_2006.pdf)
- WHO. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO) Press; 2008 [cité 1 sept 2013]. p. 160. Disponible sur: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf)
- WHO. *ATLAS on substance use: Resources for the prevention and treatment of substance use disorders*. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO) Press; 2010 [cité 1 sept 2013]. p. 138. Disponible sur: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/Media/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/publications/Media/en/index.html)
- WHO. *Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance, Trente-cinquième rapport*. Hammamet, Tunisie: World Health Organization (WHO) Press; 2012 [cité 1 sept 2013]. p. 39. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78615/1/WHO\\_TRS\\_973\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/78615/1/WHO_TRS_973_fre.pdf)
- Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. *Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years*. Eur. Heart J. 2011; **32**: 983-990.
- Winstock AR, Ford C, Witton J. *Assessment and management of cannabis use disorders in primary care*. BMJ. 2010; **340**: c1571.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen H-C. *The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2011; **21**: 655-679.
- Wittes JT, Colton T, Sidel VW. *Capture-recapture methods for assessing the completeness of case ascertainment when using multiple information sources*. J. Chronic Dis. 1974; **27**: 25-36.
- Wittes J, Sidel VW. *A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research*. J. Chronic Dis. 1968; **21**: 287-301.
- Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, Sabourdy C, Boujan F, Jahn C, Beaujeux R, Marescaux C. *Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction: a prospective study in 48 consecutive young patients*. Stroke J. Cereb. Circ. 2011; **42**: 1778-1780.
- Wolff V, Armspach J-P, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, Geny B. *Cannabis-related Stroke: Myth or Reality?* Stroke J. Cereb. Circ. 2013; **44**: 558-563.

Wu L-T, Parrott AC, Ringwalt CL, Yang C, Blazer DG. *The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions*. Am. J. Addict. Am. Acad. Psychiatr. Alcohol. Addict. 2009; **18**: 452-461.

Yurtdaş M, Aydın MK. *Acute myocardial infarction in a young man; fatal blow of the marijuana: a case report*. Korean Circ. J. 2012; **42**: 641-645.

Zarfin Y, Yefet E, Abozaid S, Nasser W, Mor T, Finkelstein Y. *Infant with altered consciousness after cannabis passive inhalation*. Child Abuse Negl. 2012; **36**: 81-83.

Zhu H-J, Wang J-S, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, Devane CL. *Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2006; **317**: 850-857.



# **ANNEXES**



## Annexes

### **Annexe 1. Article R5121-152 du Code de la Santé Publique relatif aux dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance (modifié par Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 - art. 5)**

Pour l'application du présent chapitre, on entend par :

1° " Effet indésirable " : une réaction nocive et non voulue à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ;

2° " Effet indésirable grave " : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ;

3° " Effet indésirable inattendu " : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-21 ;

4° " Mésusage " : une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit en rapport avec la dose autorisée ou prescrite, la voie d'administration, les indications, ou non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques ;

5° " Abus " : un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ;

6° " Surdosage " : administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou par jour, qui est supérieure à la dose maximale recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1. Sont pris en compte les effets cumulés dus au surdosage ;

7° " Etudes de sécurité post-autorisation " : toute étude portant sur un médicament ou un produit autorisé et visant à identifier, caractériser ou quantifier un risque relatif à la sécurité, à confirmer le profil de sécurité du médicament ou à mesurer l'efficacité des mesures de gestion des risques ;

8° " Etudes d'efficacité post-autorisation " : toute recherche biomédicale ou toute étude observationnelle sur l'efficacité en pratique médicale courante portant sur un médicament ou un produit ;

9° " Système de gestion des risques " : un ensemble d'activités de pharmacovigilance ayant pour but d'identifier et de décrire les risques liés à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 et un ensemble de mesures dont l'objectif est de prévenir ou de minimiser ces risques, y compris l'évaluation de l'efficacité desdites activités et mesures. Cet ensemble d'activités et de mesures est proportionné aux risques avérés et aux risques

potentiels du médicament ou du produit, ainsi qu'à la nécessité de disposer d'informations de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché ;

10° " Plan de gestion des risques " : une description détaillée du système de gestion des risques défini au 9° ;

11° " Système de pharmacovigilance " : un système mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 ainsi que par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé afin de s'acquitter des obligations qui leur incombent en matière de pharmacovigilance et visant à surveiller la sécurité des médicaments ou des produits mentionnés à l'article R. 5121-150 et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques ;

12° " Dossier permanent du système de pharmacovigilance " : une description détaillée du système de pharmacovigilance mis en place et utilisé par toute entreprise ou tout organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 concernant un ou plusieurs de ces médicaments ou de ces produits ;

13° " Erreur médicamenteuse " : une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ;

14° " Exposition professionnelle " : une exposition à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150 dans le cadre de l'activité professionnelle.

**Annexe 2. Articles R5132-97 et R5132-98 du Code de la Santé Publique relatifs aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la Pharmacodépendance.**

*Article R5132-97 modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5*

On entend par :

1° Pharmacodépendance, l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente ; l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique ;

2° Abus de substance psychoactive, l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ;

3° Pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive, la pharmacodépendance ou l'abus de substance psychoactive, soit létal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale.

*Article R5132-98*

Les dispositions de la présente section s'appliquent aux substances ou plantes ayant un effet psychoactif, ainsi qu'aux médicaments ou autres produits en contenant, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

**Annexe 3. Articles R5132-99, R5132-112 et R5132-113 du Code de la Santé Publique relatifs aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance**

*Article R5132-99 modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5*

Le système national d'évaluation de la pharmacodépendance comprend :

- 1° L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- 2° La Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes mentionnée à l'article R. 5132-103 et son comité technique mentionné à l'article R. 5132-108 ;
- 3° Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ;
- 4° Les professionnels de santé et les entreprises ou organismes mentionnés respectivement aux articles R. 5132-114 et R. 5132-115.

*Article R5132-112 (Modifié par Décret n°2008-87 du 24 janvier 2008 - art. 1)*

Les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sont chargés :

- 1° De recueillir et d'évaluer les données cliniques concernant les cas constatés de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes, médicaments et autres produits mentionnés à l'article R. 5132-98 ;
- 2° De recueillir les éléments nécessaires à l'évaluation du risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments et autres produits auprès des professionnels de santé ou des autres professionnels concernés, des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et des établissements de santé, notamment auprès des centres antipoison, des centres régionaux de pharmacovigilance et des structures des urgences ;
- 3° De contribuer au développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits, notamment en renseignant les différents professionnels concernés et en participant à leur formation ;
- 4° De contribuer à la recherche sur le risque de pharmacodépendance et d'abus de ces substances, plantes, médicaments ou autres produits ;
- 5° De conduire les enquêtes et travaux demandés par le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
- 6° De remplir auprès des établissements de santé, et notamment de leurs instances consultatives spécialisées, une mission d'expertise et de conseil.

Des correspondants exerçant dans les établissements de santé collaborent à l'accomplissement des missions des centres.

*Article R5132-113 (Modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5)*

Les centres sont situés dans un établissement public de santé au sein d'une structure de pharmacologie, de pharmacologie clinique ou de toxicologie clinique ou d'un centre antipoison.

Le responsable du centre est un médecin ou un pharmacien formé à la pharmacologie ou à la toxicologie clinique. Cette fonction peut, le cas échéant, être exercée par le responsable du centre régional de pharmacovigilance ou du centre antipoison situé au sein du même établissement de santé.

La création et l'organisation des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, les conditions dans lesquelles ils exercent leurs missions ainsi que les modalités de leur représentation au comité technique font l'objet de conventions conclues entre le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et les établissements de santé dans lesquels les centres sont situés. Ces conventions précisent les noms et qualités du responsable du centre et de ses correspondants ainsi que le territoire d'intervention du centre. Elles sont communiquées pour information au ministre chargé de la santé.

Un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et après avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés définit les modalités de fonctionnement du système informatique, commun à tous les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance, destiné à recueillir, enregistrer, évaluer et exploiter les données concernant les cas de pharmacodépendance et d'abus en vue d'apporter en ce domaine une aide à la décision publique.

Ce système comprend notamment une banque nationale de cas, rendus anonymes, de pharmacodépendance et d'abus, destinée à servir de support aux enquêtes de pharmacodépendance.

**Annexe 4. Articles R5132-114 et R5132-115 du Code de la Santé Publique***Article R5132-114 (8 août 2004)*

Le médecin, chirurgien-dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98 en fait la déclaration immédiate au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté.

*Article R5132-115 (modifié par Décret n°2007-157 du 5 février 2007 - art. 5)*

Toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5132-98 déclare immédiatement tout cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de ce médicament ou produit dont il a connaissance au directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

**Annexe 5. Article L3421-1 du Code de la Santé Publique Modifié par Loi n°2007-297 du 5 mars 2007 - art. 48 relatif aux peines applicables**

L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende.

Les personnes coupables de ce délit encourent également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du code pénal.

Si l'infraction est commise dans l'exercice ou à l'occasion de l'exercice de ses fonctions par une personne dépositaire de l'autorité publique ou chargée d'une mission de service public, ou par le personnel d'une entreprise de transport terrestre, maritime ou aérien, de marchandises ou de voyageurs exerçant des fonctions mettant en cause la sécurité du transport dont la liste est fixée par décret en Conseil d'Etat, les peines sont portées à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende. Pour l'application du présent alinéa, sont assimilés au personnel d'une entreprise de transport les travailleurs mis à la disposition de l'entreprise de transport par une entreprise extérieure.

**Annexe 6. Articles L6113-7 et L6113-8 du Code de la Santé Publique relatifs à l'évaluation, l'accréditation et l'analyse de l'activité des établissements**

*Articles L6113-7 (modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 4)*

Les établissements de santé, publics ou privés, procèdent à l'analyse de leur activité.

Dans le respect du secret médical et des droits des malades, ils mettent en œuvre des systèmes d'information qui tiennent compte notamment des pathologies et des modes de prise en charge en vue d'améliorer la connaissance et l'évaluation de l'activité et des coûts et de favoriser l'optimisation de l'offre de soins.

Les praticiens exerçant dans les établissements de santé publics et privés transmettent les données médicales nominatives nécessaires à l'analyse de l'activité et à la facturation de celle-ci au médecin responsable de l'information médicale pour l'établissement dans des conditions déterminées par voie réglementaire après consultation du Conseil national de l'ordre des médecins.

Les praticiens transmettent les données mentionnées au troisième alinéa dans un délai compatible avec celui imposé à l'établissement.

Sous l'autorité des chefs de pôle, les praticiens sont tenus, dans le cadre de l'organisation de l'établissement, de transmettre toutes données concernant la disponibilité effective des capacités d'accueil et notamment des lits. A la demande du directeur, ce signalement peut se faire en temps réel.

Le praticien responsable de l'information médicale est un médecin désigné par le directeur d'un établissement public de santé ou l'organe délibérant d'un établissement de santé privé s'il existe, après avis de la commission médicale ou de la conférence médicale. Pour ce qui concerne les établissements publics de santé, les conditions de cette désignation et les modes d'organisation de la fonction d'information médicale sont fixés par décret.

Lorsque les praticiens appartenant au personnel des établissements publics de santé ne satisfont pas aux obligations qui leur incombent en vertu des troisième et quatrième alinéas, leur rémunération fait l'objet de la retenue prévue à l'article 4 de la loi de finances rectificative pour 1961 (n° 61-825 du 29 juillet 1961).

*Article L6113-8 (modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 9 (V))*

Les établissements de santé transmettent aux agences régionales de santé, à l'Etat ou à la personne publique qu'il désigne et aux organismes d'assurance maladie les informations relatives à leurs moyens de fonctionnement, à leur activité, à leurs données sanitaires, démographiques et sociales qui sont nécessaires à l'élaboration et à la révision du projet régional de santé, à la détermination de leurs ressources, à l'évaluation de la qualité des soins, à la veille et la vigilance sanitaires, ainsi qu'au contrôle de leur activité de soins et de leur facturation.

Les destinataires des informations mentionnées à l'alinéa précédent mettent en oeuvre, sous le contrôle de l'Etat au plan national et des agences au plan régional, un système commun d'informations respectant l'anonymat des patients, ou, à défaut, ne comportant ni leur nom, ni leur prénom, ni leur numéro d'inscription au Répertoire national d'identification des personnes physiques, et dont les conditions d'élaboration et d'accessibilité aux tiers, notamment aux établissements de santé publics et privés, sont définies par voie réglementaire.

Les établissements qui ne transmettent pas les informations mentionnées au premier alinéa dans les conditions et les délais fixés par voie réglementaire sont passibles d'une pénalité prononcée par le directeur général de l'agence régionale de santé, dans la limite de 5 % de leurs recettes annuelles d'assurance maladie. L'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende.

**Annexe 7. Publication n°3 (manuscrit en révision)**

*« Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders ».*

**Jouanjus E, Lapeyre-Mestre M, Micallef J, and the French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis complications. Journal of the American Heart Association.**



**Title****Cannabis use: signal of increasing risk of serious cardiovascular disorders****Short title**

Signal of serious cannabis-related disorders

**Authors**

Emilie Jouanjus, Maryse Lapeyre-Mestre, Joelle Micallef, and the French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A) Working Group on Cannabis complications

French Addictovigilance Network Working group on cannabis disorders

The following members of the French Addictovigilance Network meaningfully contributed to this collaborative work: Amelie Daveluy (Bordeaux), Reynald Le Boisselier (Caen), Nicolas Authier (Clermont-Ferrand), Claude-Elisabeth Barjhoux (Grenoble), Sylvie Deheul (Lille), Alexandra Boucher (Lyon), Michel Spadari (Marseille), Celine Eiden (Montpellier), Valerie Gibaja (Nancy), Marie Gerardin (Nantes), Samira Djeddar (Paris), François Chavant (Poitiers).

## **Abstract and Keywords**

### **Background**

Cannabis is known to be associated with neuropsychiatric troubles, and less to complications affecting other specified body systems. Several remarkable cardiovascular complications following cannabis use were reported during the recent years. This study aimed to summarize the characteristics of cannabis-related cardiovascular complications.

### **Methods and Results**

In France, serious cases of abuse and dependence to psychoactive substances must be reported to the national system of Addictovigilance. We identified all spontaneous reports of cardiovascular complications related to cannabis use collected by the French Addictovigilance Network from 2006 to 2010. We described the clinical characteristics of these cases and their evolution, and estimated their frequency, taking into account the under-reporting and according to the number of cannabis users in France. 1.8% of all cannabis-related reports (35/1 979) were cardiovascular complications, with patients mainly males (85.7%) and aged 34.3 years old. There were 22 cardiac complications (20 acute coronary syndromes), 10 peripheral (lower limb or juvenile arteriopathies and Buerger-like diseases), 3 cerebral complications (Acute cerebral angiopathy, transient cortical blindness and spasm of cerebral artery). In 9 cases, event led to patient death. The frequency of serious cardiovascular complications was estimated at 10.4 per 10 000 cannabis regular users in 2006 and 22.9 per 10 000 in 2010.

### **Conclusions**

Cannabis use was shown to lead to cardiovascular complications through mechanisms involving the autonomous nervous system. Practitioners should be aware that cannabis may work as other illicit psychoactive drugs (cocaine or amphetamine) and may be a potential triggering factor for cardiovascular complications in young people.

### **Keywords**

Drug abuse / Acute coronary syndrome / Stroke / Vascular complications / Young / Addictovigilance

## Introduction

Cardiovascular diseases remain the most frequent cause of global death worldwide, the most common of which is coronary artery disease with a mortality rate of 12.8% in 2011.(1) Acute coronary syndromes significantly contribute to the burden of cardiovascular disease.(2) Reduction of cardiovascular diseases is therefore a key concern in western countries. In the United States, the American Heart Association's (AHA) aims to improve the cardiovascular health of all Americans by 20% while reducing deaths from cardiovascular diseases and stroke by 20% by 2020.(3) In Europe, the SCORE system (Systematic COronary Risk Evaluation) was developed to provide a risk scoring system for the management of cardiovascular risk in clinical practice.(4) The frequency of cardiovascular diseases varies among countries relating to geographic differences (1,5) and according to the generally acknowledged risk factors for cardiovascular diseases, the knowledge of which is indissociable from efficient understanding, prevention and management of cardiovascular diseases. Among these are obesity and more widely weight changes and sedentary lifestyle, age, metabolic factors such as elevated cholesterolemia and tobacco smoking.(2,6,7) Another possible cause is cannabis smoking, which has recently been integrated to the list of the potential triggers for myocardial infarctions.(8) Besides, it was the third substance identified among those involved in ischemic strokes associated with drugs with potential of abuse, after tobacco and cocaine.(9)

Yet, cannabis is the world's most widely used illicit substance.(10) It benefits from an image of safety for health and its use has become trivialised. Communication about the potential therapeutic properties of cannabinoids and the marketing of cannabis derivatives in the treatment of pain, nausea or anorexia in several countries must have contributed to reinforcing the belief according to which cannabis use could be safe or even healthy.(11) However, it is now acknowledged that cannabis use is harmful to health.(12–16) Although factors such as variety of plant, administration route, concomitant tobacco use or possible adulteration products may complicate the identification of potential cannabis-related disorders,(17,18) it was suggested that cannabis and tobacco together precipitated the occurrence of coronary syndromes in patients with coronary history compared with tobacco taken alone.(19) Another study conducted in a population of nearly 4 000 patients hospitalised for acute myocardial infarction suggested that cannabis use acutely increased the risk of myocardial infarction.(20) More recently, similar serious cardiovascular complications were identified as the reason for hospitalization of young cannabis users.(21) They emerged among all other sub-groups of complications since the seriousness of cases and the particular profile of patients, principally made of young and apparently healthy (apparently because without history) males. Among the events collected, myocardial infarctions, thromboses, and cerebral strokes were observed.

The French Addictovigilance Network involves 13 regional Addictovigilance centres, the CEIP-A (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance). They have been created in the early 90's in the aim of achieving reliable surveillance of abuse and

pharmacodependence cases related to drugs of abuse, those are plants and medical or illicit drugs with psychoactive properties.(22) It evaluates the impact of abuse and dependence of drugs on public health and thus contributes to prevention and harm reduction policies and to regulation and control in the area of abuse or dependence. Some remarkable cases of cannabis-related cardiovascular disorders have been reported to French Addictovigilance Network in the recent years. In order to confirm if there is a signal of increasing risk of cardiovascular complications related to cannabis use in France, we investigated all cases reported to the French national system of addictovigilance from 2006 to 2010. The aim of this work was to analyse all cases of cannabis-related cardiovascular complications and to estimate at the national level if there is a signal of increasing risk of these events.

## Method

In France, the addictovigilance system relies on the spontaneous reporting of serious abuse and dependence cases related to psychoactive drug use.(22) Health professionals have the legal obligation to report to their regional Addictovigilance Centre all serious cases defined as one of the following criteria of seriousness: leading to temporary or permanent functional incapacity or disability, to inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, to congenital anomalies, or to an immediate vital risk or death.(23,24) These spontaneous reports related to drugs of abuse are recorded in a common database.

The French Addictovigilance network was requested to search cases of cannabis-related cardiovascular complications during the last five years (2006 to 2010). There was no restriction in the types of complications to include, since the study aimed to exhaustively assess and identify all potential cardiovascular outcomes in relation with cannabis use, including those with no obvious relation. To be included, cases had to be sufficiently documented with outcome chronology and diagnosis clearly stated. Cases could be included even if data such as management of patients or toxicology lacked.

Cases were described according to the type of complication, gender and age, cardiovascular history, and magnitude of cannabis exposure. All complications occurred in the context of cannabis use: last cannabis intake must not be confused with cannabis exposure. The latter was categorised into “actual”, “recent”, and “regular and daily” uses, respectively defined as: i) 1 use or more in the last 12 months, ii) between 1 and 9 uses in the last 30 days, and iii) 10 uses or more in the last 30 days.(25) Cases for which exposure was not stated were considered as actual that is, last use was considered the only use in the previous 12 months.

Concomitant use of other psychoactive substances was also taken into account if available and reported in the medical records or when investigated in toxicology.

Finally, we estimated the magnitude of cardiovascular disorders in cannabis users taking into account the under-reporting bias. Currently, the reporting rate of adverse drug reactions is estimated to be 5% in the field of pharmacovigilance.(26) This should actually be lowered because adverse reactions

related to drugs of abuse (of which cannabis) are less frequently reported than those related to medicines. The exhaustiveness of the French system of spontaneous reporting of serious cases of abuse and dependence was assessed in a recent study performed by our team and estimated to be 0.4%.(27)

We estimated the annual incidence of cardiovascular cannabis-related disorders among cannabis users by including the extrapolated number of reports by the most recent available data among regular users of cannabis in France. Incidences were presented as number of cases per 10 000 regular users, with their 95% confidence interval calculated by the Wilson score method for binomial approximation.(28)

## Results

During the 2006 to 2010 period, 1 979 spontaneous reports related to cannabis were reported to the Addictovigilance Centre Network, 35 of which corresponded to cardiovascular complications (table 1). The part of cannabis-related cardiovascular complications increased from 1.1% in 2006 to 3.6% in 2010 of all cannabis-related reports.

**Table 1: Number of spontaneous reports to the French Addictovigilance Network, cannabis-related reports and cardiovascular cannabis-related reports from 2006 to 2010**

Year	Total number of reports		Total number of cannabis-related reports		Cardiovascular cannabis-related reports
	n	%	n	%	n
2006	1 858	(0.3%)	468	(1.1%)	5
2007	2 005	(0.2%)	452	(1.1%)	5
2008	2 188	(0.3%)	415	(1.4%)	6
2009	1 926	(0.4%)	335	(2.4%)	8
2010	1 959	(0.6%)	309	(3.6%)	11
Total	9 936	(0.4%)	1 979	(1.8%)	35

\*Cases are expressed per hundred Spontaneous reports (a) or Spontaneous reports involving cannabis (b) reported during the period.

### Characteristics of subjects with cardiovascular complications

Patients were mainly males (30/35) and mean age 34.3 years old (SD 8.8) (table 2). Details of each case are presented in the appendix.

Details on cardiovascular history and risk factors could be found in 46% of cases (16/35): 9 subjects had personal and 7 familial cardiovascular history. They are all presented in the appendix.

**Table 2: Characteristics of spontaneous reports of cannabis-related cardiovascular complications (2006-2010)**

Characteristics	Total	Cardiac		Cerebral	Peripheral
		ACS*	HRD*		
N	35	20	2	3	10
Age (Mean $\pm$ SD*)	34.3 $\pm$ 8.8	35.5 $\pm$ 9.0	32.5 $\pm$ 13.4	25.3 $\pm$ 3.1	35.2 $\pm$ 8.0
Male	30	20	1	2	7
Exposure (A/R/D)**	13/6/16	10/2/8	2/0/0	0/0/3	1/4/5
Cardiovascular history	9	4	0	0	5
Associated substances (as quoted in medical file)	24	12	1	2	9
Tobacco/Alcohol	21/6	11/2	0/0	2/2	8/2
None declared	14	10	2	1	1
Cocaine	1	1	0	0	0
Benzodiazepine	1	0	1	0	0
Ecstasy	1	0	0	0	1
LSD	1	0	0	0	1
Management	26	13	1	3	9
Hospitalisation: n (mean duration in days)	19 (15)	10 (20)	0 (0)	3 (2)	6 (4)
Invasive techniques	18	9	0	0	9
Non invasive techniques	22	11	1	3	7
Evolution	21	12	1	2	6
Improvement	3	0	0	2	1
Worsening	9	4	0	0	5
Death	9	8	1	0	0

\*ACS: Acute coronary syndrome; HRD: Heart rate disorder; SD: Standard deviation. \*\*A: Actual ( $\geq 1$  use during the last 12 months); R: Recent ( $\geq 1$  use during the last 30 days); D: Regular and daily ( $\geq 10$  uses during the last 30 days).

Personal cardiovascular history consisted in high blood pressure (n=2), acute coronary syndrome (n=2) and atherogenic hypercholesterolemia (n=1) in patients with cardiac complications; and in Raynaud's disease (n=3), intermittent claudication (n=2), high blood pressure (n=1), deep vein thrombosis (n=1), and acute coronary syndrome (n=1) in patients with extra-cardiac complications. Familial history of coronary (n=4) or vascular (n=2) diseases or cerebral stroke (n=1) were documented. Twenty one patients (60%) were identified as concomitant tobacco smokers, six of which had personal cardiovascular history. Details about these pre-existing cardiovascular risk factors are presented in the appendix. Body mass index (BMI) could be assessed in only 31% (11/35) of patients. Among these patients, all of whom belonging to the "acute coronary syndrome" group, 6 (54%, 6/11) were in the normal healthy weight category, 4 (36%) overweighted, and 1 was in the first obese class (BMI=32.1).

Cannabis exposure was actual, recent, and regular or daily in respectively 8, 6 and 16 patients. Duration of use, available in 5 cases only, varied from 2 to more than 25 years of use.

Toxicological analyses were performed in 13 cases (appendix). Delta-9-tetra-hydrocannabinol (THC) was detected in each. In 10 cases, THC was the only substance found positive. In two cases, THC and alcohol were found together but autopsy report dismissed alcohol in one of these, explaining this was most probably the fact of post-mortem gastric fermentation. In one case, THC was associated to alcohol, opiates, morphine, salicylate, and phenothiazine. Among the 22 patients with no available toxicology data, cannabis was the only product mentioned in medical file (n=3), or the following substances were quoted: tobacco and alcohol (alone: n=12 and 1, respectively; together: n=3); polydrug use (i.e. LSD, ecstasy, alcohol and cocaine), benzodiazepine, opiates and cocaine (n=1, respectively).

### **Characteristics of complications**

Cases were discriminated in cardiac (22) and extra-cardiac (13) complications (table 2). Cardiac complications comprised 20 cases of acute coronary syndromes and 2 heart rate disorders (appendix). Extra-cardiac complications affected cerebral arteries with cases of “acute cerebral angiopathy”, “transient cortical blindness” and “spasm of cerebral artery” (n=1, respectively), or consisted in lower limb or juvenile arteriopathies (n=4) and in Buerger-like diseases (n=6).

Patient management were heterogeneously described (table 2). There were 19 hospitalisations, half of which was related to acute coronary syndrome (10/19), with a mean duration of 18 days (vs. 7 days for hospitalisations in patients with peripheral or cerebral complications). As presented in appendix, biology screening (12), electrocardiogram (7), or medical imaging (arteriography: 12, cardiac echography (7), radiography (5), magnetic resonance imaging (MRI): 3, scanner: 2, Doppler echography: 2) were performed. Cardiac resuscitation attempts were mentioned in 6 patients with acute coronary syndrome, 2 of which underwent thrombolysis. Invasive techniques were used in 12 cases (8 angioplasties, 6 cardiac stent placement, 3 coronary bypasses and transmetatarsal amputation). None of the 9 deaths occurred in hospitalised patients, but all had cardiac complications.

### **Magnitude of cardiovascular disorders in cannabis users**

Considering the addictovigilance reporting rate (estimated around 0.4%), the 35 cases identified in the present study should be regarded as 8 750 potential “real” cardiovascular complications associated with cannabis (table 3).

**Table 3: Number of cardiovascular cannabis-related disorders extrapolated from spontaneous reports and according to the under reporting rate, and annual incidence among cannabis regular users in France from 2006 to 2010**

Year	Cases	Estimated total number of cases*	Incidence among regular cannabis users**
2006	5	1 250	10.4 (9.9-11.0)
2007	5	1 250	10.4 (9.9-11.0)
2008	6	1 500	12.5 (11.9-13.1)
2009	8	2 000	16.7 (15.9-17.4)
2010	11	2 750	22.9 (22.1-23.8)
Total	35	8 750	-

\*Assessed from the addictovigilance reporting rate (0.4%).

\*\*Values are expressed per 10 000 cannabis users.

Consequently, there should have been up to 2 750 cases in 2010. The corresponding incidence rate was 10.4 (10.1-10.7) per 10 000 regular users in 2006. In 2010, it was 22.9 (22.4-23.4) per 10 000.

## Discussion

During the 2006-2010 period, the proportion of cardiovascular complications rose from 1.1 to 3.6% of all cannabis-related disorders reported to the French Addictovigilance Network. They were all serious and included cardiac and extra-cardiac complications, mainly acute coronary syndromes and peripheral arteriopathies. In comparison to the most recently assessed number of regular cannabis users in France (1.2 million), only a small proportion was reported to the French addictovigilance system.

The main limitation of this system is the under-reporting, even if the reporting of all serious cases related to drug abuse and dependence is compulsory and regulated in the French Public Health Code.(23) However, in spite of poor exhaustiveness, it has already been shown that the spontaneous reporting (as for example in the field of pharmacovigilance) is the cornerstone to identify signals. In the context of our study, the increasing reporting of cardiovascular complications related to cannabis, and their extreme seriousness (with a death rate of 25.6%) should be considered as a signal indicating cannabis as a risk factor for cardiovascular disease in young adults.(8)

Another possible explanation for the small number of cases is that cardiovascular disorders may hardly be connected to cannabis considering the lack of evidence-based data in this area and especially because cannabis-related disorders are frequently restricted to neuropsychiatric impairments. For instance, in a recent clinical review oriented to general practice in primary care which gives advice in the management of cannabis-related disorders, the cardiovascular system is not even mentioned.(29)

Toxicological analyses were not systematically provided or available. Now, this should have possibly enabled the revealing of odd associations of products. In most of the available toxicological analyses, which were mainly in forensic reports for unexplained deaths, cannabis was the only positive

substance among all substances. History of cardiac or vascular disease and risk factors were not systematically available but found in several patients (46%, 16/35). According to previous findings, cannabis use might be harmless to most young healthy users, whereas patients with pre-existing cardiovascular weaknesses appear to be prone to the harmful effects of cannabis.(30) In our study, patients presented these events whatever their history, and whatever their age (25% are under 28.3 years old. Median age: 34.5, Interquartile range (IQR):28.3-39).

A population-based study conducted in the area of preventive cardiology emphasized a strong association with unhealthy behaviours such as high caloric intake, tobacco smoking, and use of other illicit drugs, though it did not reveal any independent association between cannabis use and the occurrence of cardiovascular risk factors in young adults.(31) Not only case reports of acute coronary syndromes have long been notified and remain numerous,(31–35) but also literature reports cases of myocardial infarction in adolescents who had used the synthetic cannabinoid K2, the effects of which being reported as cannabis-like after smoking.(32) Cases of cannabis-related limb ischemia possibly resulting in necrosis of fingers or toes, have also been reported.(14,33) In 2010, 70 case-reports of cannabis arteritis were reported in the literature.(34) In this review, patients were younger than our group of peripheral-arteriopathy patients with a mean age of 28.5 years. However, patients with Buerger's disease might be actually older, with an estimated mean age at onset of 35.0 years old.(35) Besides, a study on hospitalisations linked to cannabis in university hospital has recently shown a non-negligible part of cardiovascular complications, with 6.3% of all cannabis-related hospitalisations.(21) Among these cases, only a few were reported to the regional addictovigilance centre. Therefore, large underestimation of the cases described in the present study can be expected, especially since the reporting is low, estimated to be 0.4% in Addictovigilance.(27) Moreover, we are not so sure that all areas were extensively and exhaustively covered in this study. Besides, clinicians do not easily attribute these complications to cannabis, unless cannabis is the only product involved. Taking into account the level of under reporting, we could estimate that the annual number of cannabis-related cardiovascular disorders in France ranged from 1 250 in 2006 to 2 750 in 2010 (table 3). This should be compared to 1.2 million regular users in 2010,(36) and to the incidence rates of cardiovascular complications in general population. The latter is hardly accessible, but sudden unexpected cardiac death in persons aged less than 35 years old was assessed in Denmark from 2000 to 2006.(37) Many unexpected deaths remained unexplained (29%), which could result from a non-negligible part of death in relation with drug uses, including cannabis, the most prevalent illicit drug worldwide,(10) although only 9% of death with available toxicological results had positive test for cannabinoids. In France, existing registries on coronary heart disease target only the 35-74 year old population and exclude potential associated risk factors such as drug use history.(38) Between 2004 and 2007, average incidence rates of myocardial infarction and coronary deaths in patients aged 35-44 years old were estimated to be 57/100 000 among males and 13/100 000 among females: however, these data are hardly transferable to that of our study. Besides, the national DRAMES (Décès en relation avec

l'abus de médicaments et de substances) study, which identifies and surveys deaths in relation to abuse, misuse, dependence or accidental intake of psychoactive drugs, emphasized in 2011 a fair number (n=7) of cannabis positive analyses in deaths by unexplained cardiac arrest.(39) This constitutes another signal in favour of the growing set of evidence in the possible involvement of cannabis in cardiovascular outcomes. Besides, prevalence of cannabis use is high in Europe with 14.9% of young European (15-24 years old) who used cannabis in the last year, and particularly in France, the third European country after Czech Republic and Spain.(40)

Under pathological conditions (e.g. imbalance of the endocannabinoid system), cannabinoids have been associated with cardiovascular dysfunctions.(41) Thus, chronic use of cannabis should be responsible for long lasting decreased blood pressure, heart rate and cardiac contractility; increased blood volume; and diminished circulatory responses to exercise: more generally, it is associated with decreased myocardial function. Moreover, because of these chronic as well as acute complications, heart function is carefully controlled in subjects who take part in experimental studies with cannabis administration.(42) These are consistent with centrally mediated, reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity.(43) The opposite can be observed in pathological cardiovascular conditions: in animals, THC was shown to be responsible for vasoconstriction. Now, vasospasm could be a possible common origin for many of the cases we describe in the present study. Besides, direct impact of cannabinoids on factors such as nitric oxide or endothelial factors could explain the disparity of complications observed between cannabis and tobacco.(44) The latter is associated with deregulations observed after continuous exposition which contrasts with the apparent immediacy of cannabis-related cardiovascular disorders.

Such complications can be seen among young adults who use stimulant drugs (i.e. cocaine, methamphetamine) which are known to be responsible for cardiovascular complications.(9,45) These stimulant drug users are likely to be also regular cannabis users.(46,47) Stimulant drug use may be less likely acknowledged than cannabis use for societal reasons, but that is not sufficient to exclude cannabis from being possibly linked to such outcomes. Our findings indicate that cannabis intoxication should be more systematically investigated in the medical management of cardiovascular complications observed in young adults. They lead us to recommend systematic investigation for cannabis use, through oral interviewing and urinary analysis, as also advocated by Wolff and colleagues.(48)

## **Conclusion**

Several striking cardiovascular complications following cannabis use raised the matter of the possible implication of cannabis in cardiovascular outcomes and the necessary setting off of a national review. In spite of the known under reporting, the rate of cannabis-related cardiovascular complications reported steadily rose during the last five years. Cardiovascular disorders represented 2% of the reports

related to cannabis, classified into cardiac, cerebral and peripheral complications. The most part consisted in acute coronary syndromes and peripheral arteriopathies. This result is consistent with previous findings and strengthens the idea according to which cannabis may be responsible for serious complications, in particular on the cardiovascular system. Among the difficulties to identify these cases are the causality assessment when differential diagnoses coexist, and the raising awareness of health professionals towards this particular type of effects. A prospective study with collection of all cardiovascular cases at hospital admission should complete the present findings, which fill out the already existing knowledge in the field of cannabis complications and must be considered as the starting point for further research.

### **Acknowledgements**

None of the authors has conflict of interest to declare. This work was part of Emilie Jouanjus' studies towards a PhD degree at Toulouse University.

## References

1. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.
2. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.
3. Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff DC Jr, Graham MM, Ho PM, Masoudi FA, Moser DK, Roger VL, Slaughter MS, Smolderen KG, Spertus JA, Sullivan MD, Treat-Jacobson D, Zerwic JJ; American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, and Stroke Council. Cardiovascular Health: The Importance of Measuring Patient-Reported Health Status: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:2233-2249.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
5. De Backer GG, Maes L, Van de Mierop E. Issues for cardiovascular disease risk factor development in Europe. *Prev Med*. 1999;29:S96-101.
6. Stevens J, Erber E, Truesdale KP, Wang C-H, Cai J. Long- and Short-term Weight Change and Incident Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178:239-248.
7. Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: Results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) Study. *BMC Public Health*. 2013;13:362.
8. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet*. 2011;377:732-740.
9. Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:495-502.
10. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2012 [Internet]. United Nations publication. New York, NY, USA; 2012 [quoted Jul 29 2013]. Available from: [http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR\\_2012\\_web\\_small.pdf](http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf)
11. Sweetman S. Cannabidiol, Dronabinol, Nabilone, Nabiximols. *Martindale Complete Drug Ref* [Internet]. 35th edition. Pharmaceutical press; 2007 [quoted Jul 29 2013]. Available from: [http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/18906-r.htm?q=cannabinoid&t=search&ss=text&p=3#\\_hit](http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/18906-r.htm?q=cannabinoid&t=search&ss=text&p=3#_hit)

12. Kuepper R, Morrison PD, van Os J, Murray RM, Kenis G, Henquet C. Does dopamine mediate the psychosis-inducing effects of cannabis? A review and integration of findings across disciplines. *Schizophr Res.* 2010;121:107-117.
13. Wagner D, Becker B, Gouzoulis-Mayfrank E, Daumann J. Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:871-876.
14. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e536-e536.
15. Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:64S-70S.
16. [No authors listed]. Adverse effects of cannabis. *Prescrire Int.* 2011;20:18-23.
17. Graham JD. Cannabis and the cardiovascular system. *Br Med J.* 1978;1:857.
18. Wells DL, Ott CA. The « new » marijuana. *Ann Pharmacother.* 2011;45:414-417.
19. Aronow WS, Cassidy J. Effect of smoking marijuana and of a high-nicotine cigarette on angina pectoris. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17:549-554.
20. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation.* 2001;103:2805-2809.
21. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:758-765.
22. Baumevieuille M, Daveluy A, Maurain C, Bégaud B, Haramburu F. Medicines submitted to narcotics regulations in France, 1992-2007. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009;23:345-349.
23. Article R.5132-114 [Internet]. Fr. Public Heal. Code. Sect. Pharmacodependence 2004. Available from: [http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=619DB47C93353C5E7CC664DB9F25526F.tpdjo02v\\_1?idArticle=LEGIARTI000006915744&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120514](http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=619DB47C93353C5E7CC664DB9F25526F.tpdjo02v_1?idArticle=LEGIARTI000006915744&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20120514)
24. Article R.5121-153 [Internet]. Fr. Public Heal. Code. Sect. Pharmacovigilance nov 8, 2012. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914905&dateTexte=&categorieLien=cid>
25. Beck F, Legleye S, Spilka S. [Cannabis, cocaïne, ecstasy: entre expérimentation et usage régulier.]. *Baromètre Santé 2005* [Internet]. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Saint-Denis; 2007. p. 169-221. Available from: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1109.pdf>
26. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA J Am Med Assoc.* 2002;288:1588.
27. Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:733-41.
28. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17:857-872.
29. Winstock AR, Ford C, Witton J. Assessment and management of cannabis use disorders in primary care. *BMJ.* 2010;340:c1571.

30. Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2009;47:517-524.
31. Rodondi N, Pletcher MJ, Liu K, Hulley SB, Sidney S. Marijuana use, diet, body mass index, and cardiovascular risk factors (from the CARDIA study). *Am J Cardiol.* 2006;98:478-484.
32. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics.* 2011;128:e1622-1627.
33. Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Conri C, Devulder B, Swiader L, Piquet P, Branchereau A, Jouglard J, Moulin G, Weiller PJ. Cannabis arteritis revisited--ten new case reports. *Angiology.* 2001;52:1-5.
34. Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, Goudemand M, Reynaud M. Cannabis arteritis: review of the literature. *J Addict Med.* 2010;4:191-196.
35. Ohta, Ishioashi H, Hosaka M, Sugimoto I. Clinical and social consequences of buerger disease. *J Vasc Surg.* 2004;39:176-180.
36. Beck F, Guignard R, Tovar M, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010 - Exploitation des données du Baromètre santé. *Tendances. OFDT.* 2011;76:6p.
37. Winkel BG, Holst AG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, Bundgaard H, Svendsen JH, Haunsø S, Tfelt-Hansen J. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1-35 years. *Eur Heart J.* 2011;32:983-990.
38. Wagner A, Arveiler D, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Ferrières J, Dallongeville J, Haas B, Ducimetière P. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur J Prev Cardiol [Internet].* 2012 [quoted Jul 29 2013]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718795>
39. Richard N, Arditti J, Pépin G, Mallaret M, Castot A. Box 2 – DRAMES (Deaths related to drug and illegal substance abuse): an identification tool of drug-related deaths in France. *Bull Epidémiologique Hebd.* 2010;40-41:416.
40. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2013: Trends and developments.* Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013 p. 72.
41. Bátkai S, Pacher P. Endocannabinoids and cardiac contractile function: pathophysiological implications. *Pharmacol Res Off J Ital Pharmacol Soc.* 2009;60:99-106.
42. Gorelick DA, Heishman SJ. Methods for clinical research involving cannabis administration. *Methods Mol Med.* 2006;123:235-253.
43. Jones RT. Cardiovascular system effects of marijuana. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:58S-63S.
44. O'Sullivan SE, Tarling EJ, Bennett AJ, Kendall DA, Randall MD. Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;337:824-831.
45. Milroy CM, Parai JL. The histopathology of drugs of abuse. *Histopathology.* 2011;59:579-593.
46. Wu L-T, Parrott AC, Ringwalt CL, Yang C, Blazer DG. The variety of ecstasy/MDMA users: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* 2009;18:452-461.
47. Smith DE. The process addictions and the new ASAM definition of addiction. *J Psychoactive Drugs.* 2012;44:1-4.
48. Wolff V, Armspach J-P, Lauer V, Rouyer O, Bataillard M, Marescaux C, Geny B. Cannabis-related Stroke: Myth or Reality? *Stroke J Cereb Circ.* 2013;44:558-563.

**Annexe 8. Notifications spontanées incluses dans le travail collaboratif du réseau des CEIP-A sur les complications cardiovasculaires potentielles du cannabis (publication n°3)**

Year	Age	Gender	Case description	Exposure: Duration of use (years)	Associated substances (as quoted in medical file)	Cardiovascular history*	Hospitalisation: duration (days)	Management	Evolution	Toxicology* (+: found positive, -: found negative)
2006	34	male	Found dead on the public highway. Autopsy concluded in a death caused by a probable cannabis-related acute coronary syndrome since cannabis was found positive.	Recent	Cannabis only	na	No	Cardiac resuscitation attempts	Death	THC+ Alcohol- Pain killers- Anticonvulsant- Anxiolytic- Hypnotic- Antidepressant- Neuroleptic- Amphetamines- Cocaine- Opiates-
2006	44	male	Toe amputation complicated by impossible healing and followed by transtibial amputation in the context of Buerger's disease.	Daily	Tobacco	High blood pressure, Acute coronary syndrome, arteriopathy	Yes	Angioplasty coupled to cardiac stent placement, amputation	Worsening	THC+ Alcohol- Benzodiazepines- Amphetamines- Cocaine- Opiates-
2006	28	male	Daily user of cannabis sustained acute coronary syndrome during exercise (low-speed walking).	Daily	Tobacco	Young sister had cerebrovascular accident	Yes: 7d	Angioplasty coupled to cardiac stent placement, arteriography, biology screening, electrocardiogram, echography, radiography	na	na
2006	35	male	Acute coronary syndrome in the context of alcohol and cannabis intoxications. Patient had a history of tabagism (1 pack/day) and his father had died from acute coronary syndrome at the age of 65.	Actual	Alcohol Tobacco	Father died at 65 from coronary heart disease. BMI=20.5	Yes: 1d	Arteriography, biology, electrocardiogram	Worsening	na
2006	36	female	Diagnosis of Buerger's disease with inaugural rheumatological manifestations. Patient had tabagism (10 packs-year) and a 2-year history	Daily: 2y	Tobacco	na	Yes: 4d	Arteriography, echodoppler, echocardiography, radiography	na	na

			of daily cannabis use (2/day).							
2007	49	male	Acute coronary syndrome. Patient described a threatening syndrome with several episodes of 10 minute-long angina pain that had occurred in the previous days. Oddly enough, these episodes had all been preceded by cannabis use, 30 minutes earlier. He was a heavy tobacco smoker with a 60 packs-year history.	Actual	Tobacco	BMI=24.2	Yes: 8d	Angioplasty coupled to cardiac stent placement, arteriography, biology screening, electrocardiogram, echography	na	na
2007	24	male	Cardiorespiratory arrest arisen 6 hours after cannabis intoxication.	Regular	Tobacco	Sudden cardiac death of great-grandfather at the age of 59. BMI= 25.4	Yes: 90d	Angioplasty, arteriography, electrocardiogram, cardiac resuscitation attempts, thrombolysis	Worsening	na
2007	39	male	A 39-year-old male presented acute coronary syndrome. He was a regular cannabis and tobacco (20 packs-year) user. He had no medicosurgical history.	Regular	Tobacco	BMI=22.4	Yes: 3d	Arteriography, angioplasty coupled to cardiac stent placement, biology screening, electrocardiogram, radiography	na	na
2007	36	male	Acute coronary syndrome in overweighted patient with dyslipemia and a more than 40 packs-year tabagism. Cannabis was found positive in toxicology.	Recent	Tobacco	Father died at 45 from coronary heart disease. BMI=24.8	Yes: 6d	Angioplasty coupled to cardiac stent placement, arteriography, biology screening, echography	Worsening	THC+
2007	29	male	Acute coronary syndrome after cannabis intake, which the patient had not used for a long time. Patient had been awakened 1 hour after use by an anginous-like pain. He was overweighted, used 1 pack of tobacco cigarettes per day and cannabis occasionally.	Actual	Tobacco	BMI=32.1	Yes: 10d	Angioplasty, arteriography, biology screening, electrocardiogram, echography, radiography, resuscitation attempts,	Worsening	na

								thrombolysis		
2008	30	male	-	Actual	Cannabis only	na	na	na	Death	na
2008	36	male	-	Actual	Cannabis only	na	na	na	Death	na
2008	29	male	Acute coronary syndrome in a male who used between 15 and 20 joints a day and cocaine occasionally.	Daily	Cocaine	Father died at 35 from coronary heart disease. BMI=24.3	Yes	Angioplasty coupled to cardiac stent placement.	Worsening	na
2008	43	male	Diagnosis of Buerger's disease after the patient was admitted for wounds of the toe which did not seem to heal over. He had first been taken care of for intermittent claudication. Then, a surgery of the foot had been complicated by superinfection and has probably made the original point for the long-lasting wounds.	Daily: 15y	Alcohol	Intermittent claudication, Raynaud's disease	na	Arteriography, echodoppler, radiography	na	na
2008	27	male	-	Regular	Cannabis only	na	na	Angioplasty and circulatory assistance	na	THC+
2008	38	male	Atypical arteriopathy which has remained evolving although it treated. Patient smoked 1 pack of tobacco cigarettes and used several cannabis joints every day; he did not use alcohol. Neither initially traumatic nor toxic (drugs) origin could be found except from heavy tobacco and cannabis use. The pathology he suffered from was not a typical Buerger's disease and led to toe amputations. Although made aware of the risks, the patient had carried on with its uses.	Daily	Tobacco	na	Yes	Arteriography	Worsening	na
2009	37	male	-	Daily: >25y	Alcohol Tobacco Adulteration product	na	Yes	na	na	THC+ Opiates+ Morphine+ Alcohol+ Salicylate+ Phenothiazine+

2009	26	male	Transient cortical blindness and spotty amnesia in the context of acute cannabis and alcohol intoxication. Patient had neither known cardiovascular history nor risk factors except from regular tobacco and cannabis use.	Regular	Alcohol Tobacco	na	Yes: 2d	Biology, MRI scanner, radiography	Recovery	THC+ Alcohol+ Opiates- Amphetamines- Cocaine-
2009	46	male	Death after collapse on the public highway with failure in the cardiac resuscitation attempts in subject with no known cardiovascular history. Toxicology was positive for paracetamol at therapeutic dosage and for cannabinoids at a dose compatible with recent intoxication.	Actual	Cannabis only	Myocardial infarct scar. BMI=25.5	No	Cardiac resuscitation attempts	Death	THC+
2009	31	male	Death after collapse at home with failure in resuscitation attempts in subject with no known cardiovascular history but who had felt tired the days preceding death. Toxicology was positive for paracetamol (traces) and for cannabinoids at a dose compatible with recent intoxication.	Actual	Cannabis only	BMI=26.7	No	Cardiac resuscitation attempts	Death	THC+
2009	45	male	Found dead lying on bed in subject with neither known cardiovascular history nor medical treatment. Cannabinoids were the only toxics found positive.	Actual	Cannabis only	BMI=22.2	No	na	Death	THC+
2009	35	male	Juvenile arteriopathy within the framework of aortic thrombosis. Patient was a heavy cannabis user smoking 2 joints a day during week days and a mean of 40 joints during week-ends. He was also tobacco smoker (11 packs-year), alcohol drinker and other drug (cocaine, ecstasy, LSD, psilocybe) user. Appropriate treatment enabled clear	Daily: 19y	Alcohol Tobacco Ecstasy, LSD Psilocybe	Father had several ischemic episodes before the age of 55	na	Cardiac bypass	Worsening	na

			improvement although intermittent claudication remained.							
2009	34	female	Patient with a history of acute coronary syndrome, tobacco and cannabis user, and under oral contraception was diagnosed a juvenile arteriopathy. She used cannabis and tobacco since she was 17 and 18, respectively, and had started reducing these uses after her cardiac episode.	Recent: 17y	Tobacco	Deep veinous thrombosis: personal and familial (brother, mother, grandmother) history. Acute coronary syndrome. Intermittent claudication.	Yes	Arteriography, biology screening, echography	na	na
2009	39	male	Diagnosis of arteriopathy in a cannabis and tobacco user since the age of 12. Patient presented necrotic wounds of the toes and inflammatory reaction of the foot and lower limb. Diagnosis was in favour of a Buerger's disease.	Recent	Tobacco	na	na	na	na	na
2010	17	male	Arteriopathy diagnosed after the patient had presented ulcerations of the upper limb, which appeared as soon as he started to use cannabis. Symptoms started to regress when patient interrupted the use.	Actual	Cannabis only	Cutis marmorata telangiectatica congenita (CMTC), Raynaud's disease	na	Arteriography, biology screening	Recovery	na
2010	na	na	Symptomatic lower limb arteriopathy found in a cannabis using patient who had resumed tobacco and cannabis consumption for 4 months.	Recent	Tobacco	na	Yes	Thromboendarterectomy	na	na
2010	23	male	Spontaneous retrosternal pain which onsetted 20 minutes after cannabis and alcohol intoxication in patient with high blood pressure.	Regular	Alcohol Tobacco	High blood pressure	na	na	na	na

2010	42	male	Death after collapse and failure in cardiac resuscitation attempts. Chronic exposure to cannabis was pointed out as a possible cause for onset of preexisting cardiac pathology and even involved in the determinism of death.	Actual	Cannabis only	na	na	Cardiac resuscitation attempts	Death	THC+ Alcohol- Pain killers- Anticonvulsant- Anxiolytic- Hypnotic- Tricyclic antidepressant- Neuroleptic- Lithium- Amphetamines- Cocaine- Opiates- Ketamine-
2010	28	male	Acute cerebral angiopathy after several repeated episodes of cephalalgia. Patient had no cardiovascular history but was a heavy cannabis user (5 joints a day). He had used cocaine one month earlier.	Daily	Cannabis only	na	Yes	Biology, MRI scanner	Recovery	THC+ Opiates - Cocaine - Amphetamines - Methadone - Barbituriques - Benzodiazepines - Alcohol- Tricyclic antidepressant -
2010	29	male	Acute coronary syndrome on sound coronary arteries. Patient had neither known cardiovascular history nor risk factor but was a regular cannabis user and had used up to 1 to 2 cannabis joints a day since he was 18. Symptoms first appeared 8 hours after the use of cannabis he had bought in the street.	Regular	Tobacco	na	Yes	Arteriography, biology, electrocardiogram, echography	na	Done but results not available
2010	22	female	Pounding headache episodes attributed to a spasm of cerebral artery. Patient was tobacco smoker, regular cannabis user and occasional alcohol drinker.	Regular	Alcohol Tobacco	na	Yes	MRI	na	na
2010	31	male	Stage IV lower limb arteriopathy. Patient had history of tabagism and cannabis use and of Buerger's disease.	Recent	Tobacco	Buerger's disease	Yes: 15d	Cardiac bypass	Worsening	na
2010	45	male	Found dead on couch. He had a history of untreated high blood pressure and atherogenous	Actual	Tobacco	High blood pressure and atherogenous	No	na	Death	THC+

			hypercholesterolemia, was a tobacco smoker and under the influence of cannabis. Death was caused by acute coronary syndrome and occurred in the context of cannabis intake.			hypercholesterolemia. BMI=27.4				
2010	57	male	Found dead lying on the ground at home. He did not have any cardiovascular history. Toxicology was positive for cannabinoids only.	Actual	Cannabis only	Myocardial infarct scar	No	na	Death	THC+
2010	23	female	-	Actual	Benzodiazepine	na	na	na	na	na

\*BMI: Body mass index, na: not available, THC: Tetrahydrocannabinol.



---

**Auteur :** Emilie JOUANJUS

**Titre :** Identification des complications graves associées à l'usage de substances psychoactives

**Directeur de thèse :** Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE

**Lieu et date de soutenance :** le 25 septembre 2013, Faculté de Médecine Purpan, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

**Résumé :**

Le système d'addictovigilance français recueille les cas d'abus et de pharmacodépendance graves aux substances psychoactives mais est limité du fait d'une sous-notification. Dans cette thèse, nous avons estimé la fréquence des complications associées à ces substances dans la zone géographique couverte par le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. D'une part, en appliquant la méthode de capture-recapture à trois sources de données, notamment la base de données hospitalière (PMSI, Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). D'autre part, à partir des hospitalisations en lien avec la prise de cannabis enregistrées dans le PMSI. Ces derniers travaux ont mis en évidence un nombre relativement élevé de complications cardiovasculaires, que nous avons ensuite spécifiquement caractérisées en utilisant les données du système d'addictovigilance français (Notifications spontanées) dans le cadre d'une étude nationale. Au total, ce travail de thèse a permis de caractériser qualitativement et quantitativement les complications associées à l'usage de substances psychoactives, en particulier le cannabis, et d'évaluer la pertinence de l'utilisation de différentes sources de données pour l'identification de ces complications.

---

**Mots-clés :** pharmacoépidémiologie, pharmacodépendance, substances à potentiel d'abus, cannabis, hospitalisations, PMSI, base de données hospitalière, complications cardiovasculaires, capture-recapture.

---

**Discipline administrative :** Pharmacologie

---

**Intitulé et adresse du laboratoire :**

INSERM UMR 1027 : Equipe 6 – Pharmacoépidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux  
Université de Toulouse  
Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique  
Faculté de Médecine  
37, allées Jules Guesde  
31000 Toulouse